

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

213

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 mars 1898, à 1 heure

Par PAUL CARNOT

Né à Limoges, le 16 janvier 1869
Docteur ès Sciences naturelles
Licencié ès Sciences physiques
Interne des hôpitaux

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

SUR

LES PANCRÉATITES

Président : M. CORNIL, professeur.

Juges : MM. LE DENTU, professeur.

MAYGRIER,
MENETRIER, } *agregés.*

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 3 mars 1898, à 1 heure

Par PAUL CARNOT

Né à Limoges, le 16 janvier 1869
Docteur ès Sciences naturelles
Licencié ès Sciences physiques
Interne des hôpitaux

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

SUR

LES PANCRÉATITES

Président : M. CORNIL, professeur.

Juges : MM. LE DENTU, professeur.

MAYGRIER, } *agregés.*
MENETRIER, }



PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.
Professeurs..... MM.

Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	Ch. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DEBOVE.
	{ HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	TERRIER.
Pharmacologie et matière médicale.....	POUCHET.
Thérapeutique.....	LANDOUZY.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBÈNE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	CHANTÉMESSE
	{ POTAIN.
Clinique médicale.....	{ JACCOUD.
	{ HAYEM.
	{ DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses.....	RAYMOND.
	{ DUPLAY.
Clinique chirurgicale.....	{ LE DENTU.
	{ TILLAUX.
	{ BERGER.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	{ N...
	{ PINARD.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	GAUCHER.	MARIE.	SEBILLEAU.
ALBARRAN.	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRÉ.	GILLES DELA TOURETTE	NELATON.	THOINOT.
BAR.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	POIRIER, Chef de tra-	VARNIER.
BROCA.	HEJM.	vaux anatomiques.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RETTERER.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	RICARD.	WIDAL.
Pierre DELBET.	MARFAN.	ROGER.	WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

PRÉFACE

L'étude des maladies du pancréas a été particulièrement négligée. Cela tient, d'une part à la difficulté d'exploration clinique, d'autre part à la rapide altération cadavérique de cette glande. Pourtant, ses fonctions ont une importance extrême.

On doit donc chercher à lever ces difficultés par l'étude expérimentale. Tel est le but de cette thèse.

Le point de départ de ce travail a été l'étude des rapports du diabète et des infections pancréatiques. Nous avons abordé ce problème en 1894, avec M. CHARRIN. J'ai, depuis, repris la question en l'élargissant : le diabète ne tient plus ici qu'une très faible place. Les réactions diverses de la glande aux infections et aux intoxications, les divers actes (autodigestion, infection ascendante secondaire) qui les accompagnent, tels sont les faits capitaux que nous désirons mettre en évidence.

Dans une *première partie*, nous étudions analytiquement plusieurs types d'infection et d'intoxication expérimentales. De cette étude ressort la notion que les lésions sont en rapport moins avec la nature de la cause qu'avec son intensité.

Reprenant alors synthétiquement chaque lésion, nous décrivons successivement, dans une *deuxième partie*, les pancréatites hémorragiques, suraiguës, de causes virulentes ; puis les pancréatites suppurées, où l'infection est moins violente, enfin les pancréatites chroniques (sclérose, stéatose), réaction de la glande aux excitations faibles.

Dans une *troisième partie*, nous étudions l'état des fonctions pancréatiques digestives et glycémiques, au cours de ces diverses maladies.

Ce travail a été fait, en grande partie, au laboratoire de M. CORNIL, à l'Hôtel-Dieu, pendant notre internat chez cet excellent maître. Il a été commencé au laboratoire de pathologie générale quand nous avions l'honneur d'être préparateur de M. BOUCHARD.

A maintes reprises enfin, M. GILBERT nous a donné d'excellents et affectueux conseils.

Nos autres maîtres d'internat et d'externat, MM. NETTER, FÉRÉ, QUÉNU, CHANTEMESSE et WIDAL, ont également droit à notre gratitude. Car chacun d'eux a laissé son empreinte sur notre esprit et nos idées dérivent des leurs.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE ANALYTIQUE DES INFECTIONS ET INTOXICATIONS PANCRÉATIQUES.

CHAPITRE PREMIER

Infections expérimentales à coli-bacilles.

Nous avons pris, pour type d'infection pancréatique expérimentale, l'infection coli-bacillaire.

Nos raisons sont faciles à comprendre ; le coli-bacille étant l'agent général des infections ascendantes, et celles-ci déterminant la plus grande partie des lésions pancréatiques.

Ces expériences ont été faites sur le chien, dont on connaît le pancréas en équerre, avec son lobe horizontal et son lobe vertical.

Autant que nous l'avons pu, nous avons employé des cultures fraîches, de virulence différente. Malheureusement, la virulence du coli paraît très variable et nous ne pouvons compter sur elle qu'après expérience faite.

Nous avons, tantôt inoculé le coli-bacille, tantôt favorisé par différents moyens les infections d'origine intestinale, la preuve étant faite ensuite par cultures et inoculations.

Nous étudierons encore ici, des cas où l'infection d'origine intestinale s'est produite à notre insu, mais a été vérifiée bactériologiquement.

Les injections de coli-bacille en cultures diluées, ont été faites par deux méthodes, représentant deux variétés cliniques : 1^o injection sanguine ou lymphatique, 2^o injection canaliculaire.

1^o *L'injection vasculaire* a été rarement pratiquée : nous y avons renoncé pour les raisons suivantes : le pancréas est irrigué par plusieurs artères : chacune de ces artères irrigue aussi d'autres organes : Une injection poussée par l'une d'elles, est donc poussée dans plusieurs organes et dans une partie seulement du pancréas. De plus, l'injection dépasse toujours l'organe : il en résulte des infections générales rapides.

L'injection lymphatique est, au contraire, un procédé très commode. Comme pour l'étude des lymphatiques, cette injection consiste à piquer une aiguille en un point quelconque, et à pousser lentement l'injection. On voit alors les espaces péri-lobulaires se distendre et la partie de la glande irriguée se congestionner légèrement.

On peut se contenter d'une seule piqûre : on peut, au contraire les rapprocher, de façon qu'aucun point du parenchyme glandulaire n'échappe à l'injection.

Le très léger traumatisme occasionné par la piqûre ne détermine aucun trouble, s'il survient une hémorrhagie, celle-ci légère, mais parfois assez tenace, est arrêtée par une pointe de feu, ou mieux par le simple contact d'eau gélatinée à 5 p. 100 (1).

On doit avoir soin surtout qu'aucune goutte du liquide septique ne ressorte par la piqûre et n'infecte le péritoine. Pour éviter tout accident, il est bon de protéger le voisinage par des compresses stérilisées. Si ce léger accroc arrive, on doit laver les alentours au sublimé d'abord, puis à l'eau bouillie.

2^o *L'injection canaliculaire* est d'une technique un peu plus compliquée : elle nécessite, en effet, la découverte du canal de Wirsung.

Voici comment nous procédons :

Après incision sur la ligne blanche à quelques centimètres du sternum, on ouvre le péritoine : puis on relève ou on effondre le grand épiploon : la main va directement à la recherche de l'estomac et du pylore : elle saisit et ramène l'anse d'intestin qui lui fait suite. Le duodénum est du reste immédiatement reconnu par l'adhérence du pancréas. On tire à soi le duodénum jusqu'à limite d'extension :

(1) PAUL CARNOT. De l'hémostase par la gélatine, *Presse médicale*, sept. 1897.

cette limite est due à une corde rigide que l'on sent en arrière et qui n'est autre que le canal cholédoque : on le suit du doigt jusqu'à son entrée dans l'intestin. L'abouchement du canal pancréatique se trouve à quelques centimètres plus bas (longueur de la partie intra-duodénale du cholédoque). On a ainsi une limite supérieure. La limite inférieure est donnée par le point où le pancréas vertical s'écarte du duodénum. Le canal de Wirsung doit être cherché entre ces deux extrêmes : il coïncide, assez généralement, mais non toujours, avec le 2^e gros vaisseau compté de bas en haut qui passe du pancréas vertical sur l'intestin. En tout cas, en rabattant à droite duodénum et pancréas, en décollant, très prudemment, avec la sonde, le bord pancréatique qui s'étale souvent sur l'intestin, on arrive, entre ces deux limites, à voir des tractus blancs transversaux sur l'intestin : c'est l'épanouissement intestinal des fibres du canal de Wirsung. On dénude à la sonde : on charge le canal, qui se trouve de taille très inégale, souvent gros, parfois petit si le canal accessoire est plus considérable.

L'abouchement du canal accessoire doit être cherché quelques centimètres plus haut.

Un écueil à cette très simple opération provient des vaisseaux qui, parfois, gênent beaucoup : on les décolle et on les écarte avec la sonde. Si l'on ne peut faire autrement, ce qui est rare, on les résèque entre deux ligatures : on se crée, ainsi, un jour considérable.

Il faut éviter de chercher le canal trop haut : c'est l'écueil commun au début.

Enfin si la glande est légèrement déchirée (ce qui ne doit pas être), et qu'elle saigne, on tamponne avec un peu d'eau gélatinée.

Nous insistons sur cette technique parce que nous n'avons vu signalé nulle part le repère du cholédoque et qu'il nous a rendu les plus grands services.

Pour pousser l'injection, tendre le canal par la sonde placée dessous et piquer le plus loin possible de l'intestin pour éviter toute cause ultérieure d'infection ascendante. Le canal se bifurquant presque aussitôt, on n'injecte ainsi qu'un lobe. On doit alors retirer la canule et lui faire prendre une autre direction, oblique en bas pour

injecter le lobe vertical. On peut mettre une ligature sur le canal pour empêcher l'injection de ressortir et pour injecter du coup les 2 canaux. Généralement, nous nous passons de ligature, pour éviter toute apparence de rétention.

L'injection doit être copieuse, si l'on veut pénétrer toute la glande. Il est bon de diluer sa culture dans du bouillon ou de l'eau stérile, de façon à injecter environ 20 centimètres cubes. On voit alors la glande se gonfler légèrement, puis se congestionner presque en entier. Nous faisons, au début, des injections beaucoup moins étendues : elles ne dépassaient guère la tête du pancréas.

Nous rangerons nos cas expérimentaux, d'après le temps qu'a duré chaque expérience : la lésion obtenue est surtout, en effet, subordonnée à la virulence de l'injection, donc à la durée de la survie. Nous obtiendrons très rapidement, d'une façon suraiguë, des *pancréatites hémorrhagiques*, puis au bout de quelques jours, avec une virulence moindre, des *pancréatites suppurées*, enfin au bout d'un certain temps, avec des microbes atténués, des *scléroses de l'organe*.

Expérience n° 83 de la collection. — *Injection de coli-bacille dans le canal et dans la glande. — Mort en un jour. — Pancréatite hémorrhagique.*

Chien blanc-brun à grands poils. Le 22 octobre à 8 heures, injection de 2 centimètres cubes d'une culture, sur bouillon, de coli virulent, diluée dans 10 centimètres cubes d'eau stérile. Une partie de l'injection est faite dans le canal : on injecte aussi, par piqûre, plusieurs points de la glande. Mort le 23 au matin.

Autopsie quelques heures après : *Pancréas* très altéré, hémorrhagique, avec caillots entre les lobules : sérosité sanguinolente à la coupe. Les lésions sont surtout prononcées à l'extrémité horizontale et près du col. *Foie* ictérique. Pas de péritonite. Pas d'épanchement de sang dans la cavité péritonéale.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Pièces durcies au sublimé à 7 p. 100, et à l'Altmann.

Colorations : hématéïne-éosine, thionine, carmin de Orth et acide picrique.

Une large hémorrhagie occupe la moitié de la coupe : elle dissocie les lobules qu'elle entoure et fragmente par places. Des groupements d'acini sont visibles, au milieu du sang épanché.

α) Le centre de l'hématome ne présente plus de formes cellulaires ; il

n'y a plus trace de cellules glandulaires. Les leucocytes eux-mêmes y sont rares, paraissent altérés et en train de se fragmenter.

β) Les contours de l'hématome présentent, au contraire, une grande quantité de leucocytes ; on voit un certain nombre d'acini glandulaires, groupés par 3 ou 4, ou isolés au milieu du sang : leurs cellules sont en dégénérescence rapide : noyaux ne prenant plus la coloration, protoplasma trouble ou granulo-grasieux ; les coupes à l'acide osmique montrent une infiltration de ces cellules par de très petits grains noirs de différentes dimensions. Par la thionine, le protoplasma présente des contours dégradés. Il prend par places une teinte spéciale, bleu verdâtre.

γ) Les points de la glande, voisins de l'hémorrhagie présentent une topographie bouleversée du lobule : les espaces inter-acineux sont élargis : ils sont bourrés de débris cellulaires colorés en rose un peu brique par l'éosine, en bleu clair par la thionine. Ces débris n'ont plus de forme reconnaissable : il est difficile d'en affirmer l'origine. Les espaces interlobulaires sont, eux aussi, élargis, remplis de sang. L'épanchement s'infiltre dans les fentes conjonctives, à une certaine distance du point central. La disposition des acini est bouleversée : on n'observe plus nettement de lumière centrale ; les cellules sont dépolarisées ; dégénérescence cellulaire encore très considérable. Noyaux à peine colorés, protoplasma indistinct.

δ) Points plus éloignés du foyer de l'hématome : La glande apparaît à peu près normale ; on est frappé de la dilatation très considérable des vaisseaux. Les acini présentent des cellules à noyau fortement coloré, à protoplasma contenant une série de granulations plus ou moins réfringentes et d'égale taille. Rien de particulier dans les espaces inter-acineux.

En résumé, hématomes multiples, avec infiltration de sang au loin dans les fentes conjonctives élargies. Centre de l'hématome impropre à toute vie cellulaire ; périphérie riche en leucocytes avec des restes de cellules glandulaires dégénérées. Puis, zone glandulaire altérée. Puis enfin glande à peu près normale présentant une énorme vasodilatation.

Expérience n° 85. — *Infection coli-bacillaire par le canal de Wirsung.*
— Mort en un jour. — *Pancréatite aiguë.* — *Tendance à la suppuration.*

Chienne venant de mettre bas : le 13 novembre, injection de colibacille (culture sur bouillon). On injecte 5 centimètres cubes de la culture, puis 10 centimètres cubes d'eau bouillie pour la pousser plus loin dans la glande.

(En vue d'une autre expérience, la vésicule biliaire a été liée et sa base ouverte est retournée). Le chien meurt dans la nuit. Début de péritonite autour de la vésicule.

Pancréas malade, très congestionné, à aspect sanguinolent, sérosité louche et sanguinolente à la coupe. Points à apparence molle et altérée.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Vaisseaux très dilatés : par places, petites hémorrhagies.

La majeure partie de la glande paraît normale et se colore bien. En nombre de points, infiltration, par des cellules conjonctives, des fentes interacineuses : ces cellules sont allongées, parfois abondantes et tassées, parfois peu nombreuses. En certains points, le rassemblement est plus considérable et marque le début d'un petit abcès. Les îlots de Langerhans sont très nombreux, sans grande altération.

En résumé. — Infiltration de la glande par des cellules conjonctives nouvelles. Ebauche de petits abcès.

Expérience n° 112. — *Infection coli-bacillaire ascendante spontanée provoquée par une injection de bacilles de Koch. — Mort en un jour.*
— *Pancréatite hémorrhagique par places, suppurée par places.*

Vieux chien jaune. Le 7 décembre, injection dans le canal pancréatique de 15 centimètres cubes d'une émulsion de culture tuberculeuse. L'injection a pénétré et congestionné la presque totalité de la glande. L'aiguille était enfoncée tout près de l'intestin. Mort le lendemain.

AUTOPSIE. — Péritonite, épiploon tapissé de petites taches blanches très luisantes, arrondies, sans micro-organismes par frottis (taches de métamorphose adipeuse).

Le *pancréas* est très malade, surtout du côté du duodénum. Par places il présente de petits abcès. Il est très altéré à la coupe, très rouge, avec quelques points hémorrhagiques, et avec écoulement d'un liquide sanguinolent. A la surface petits points blancs paraissant dus à une infiltration graisseuse.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Durcissement au sublimé et à l'Altmann. Suivant les points, on observe des lésions de pancréatite hémorrhagique et de pancréatite suppurée :

La *pancréatite hémorrhagique* est caractérisée par une infiltration sanguine assez abondante des espaces inter-lobulaires et interacineux.

Des grosses travées principales partent, en se ramifiant, d'autres travées de plus en plus étroites : les fibres conjonctives anciennes sont dissociées ou refoulées : sur les bords, quelques acini sont désagrégés, avec cellules en dégénérescence : les autres acini sont seulement refoulés et comprimés. Au milieu des nappes hémorrhagiques, aucune coloration nucléaire. Les leucocytes sont tous à la lisière de l'hémorrhagie.

La *pancréatite suppurée* présente des caractères beaucoup plus intenses, on observe tous les intermédiaires entre : 1° la dégénérescence granulo-graisseuse et vitreuse des cellules glandulaires ; 2° l'infiltration des espaces inter-lobulaires et interacineux par une quantité de

leucocytes ; 3° la formation de petits abcès miliaires ; 4° la formation de nappes d'infiltration, surtout à la surface.

Les leucocytes remplissent les travées interacineuses, puis s'infiltrant en dissociant l'acinus, s'installent entre les cellules glandulaires qui dégénèrent et ne sont plus que vaguement colorables. Puis, ils en arrivent à se masser sur un point, tout autre élément cellulaire ayant disparu de ce point, et les leucocytes centraux eux-mêmes se fragmentant.

Cultures : coli. — Le bacille de Koch apparaît sur les coupes, mais on remarque sa présence au milieu de cellules qui paraissent saines : on ne le voit pas au contraire dans les points les plus altérés.

Expérience n° 123. — *Infection ascendante spontanée consécutive à la résection du cholédoque et ayant occasionné des abcès pancréatiques. — Mort en un jour.*

Chienne ayant subi le 2 janvier une cholécystentérostomie en deux temps avec résection du cholédoque. Morte dans la nuit.

AUTOPSIE. — Péritonite, vésicule biliaire pleine de sang abouchée à la fin de l'intestin grêle mais non ouverte. Sutures ayant bien tenu. Le point de départ de l'infection paraît avoir été le bout inférieur du cholédoque, très voisin de l'intestin, dont la ligature n'a pas tenu. Péritoine rouge, congestionné au niveau du duodénum.

Pancréas présentant à la tête un petit abcès ; liquide louche et sanguinolent s'écoulant par les diverses sections de l'organe. Près de la queue, pancréas paraissant normal.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — *Foie.* Dilatation des canaux biliaires ; imprégnation des fins canalicules par du pigment biliaire.

Pancréas. — La partie centrale est très dégénérée, abcédée et vidée par places ; la partie superficielle est conservée, mais avec une infiltration considérable de leucocytes. En somme, glande extrêmement malade.

Expérience n° 127 (semblable à la précédente). — *Infection ascendante spontanée consécutive à la résection du cholédoque. — Début de suppuration. — Mort en un jour.*

Chien ratier : Fistule biliaire ; résection du cholédoque entre deux ligatures. Mort le lendemain matin.

AUTOPSIE. — Les sutures cutanées ont bien tenu ; léger début de péritonite. La suture supérieure du cholédoque a lâché ; la bile s'est écoulée dans le péritoine.

Pancréas. — Partie horizontale à peu près normale. Partie verticale peu malade à l'extrémité, très malade du côté du duodénum. Cette partie présente une infiltration de lymphocytes considérables dans les espaces interacineux. Acini dégénérés par larges bandes ; grande quantité de colibacilles dans les fentes interacineuses.

Expérience n° 154. — *Inflammation très intense du duodénum par de l'huile de croton. — Mort en un jour. — Pancréatite hémorragique à la tête. — Foie infectieux.*

Petit chien caniche très jeune. — Le 2 février, laparotomie. On attire, au dehors, le duodénum et, avec une aiguille de Pravatz, on pousse dans la cavité intestinale, au-dessous de l'ampoule de Vater, 3 gouttes d'huile de croton. Aucun résultat. L'animal se porte très bien.

Réopéré le 8 février ; on constate que ni l'intestin ni le pancréas ne paraissent malades. On injecte une dose considérable (un centimètre cube) par piqûre du duodénum. On cautérise le point de piqûre par une pointe de feu. Mort la nuit. *Duodénum* extrêmement malade sur un espace de 10 centimètres cubes au niveau du point injecté, très rouge, paraissant mamelonné et inégal. La paroi externe du duodénum paraît elle-même malade et présente un exsudat fibrineux qui manque justement au point piqué.

Le *pancréas* est très malade auprès de l'intestin. Sa tête présente de la *pancréatite hémorragique* ; on voit la trace des anciens lobules, complètement pénétrés de sang. Le lobe vertical est très abîmé. Les altérations décroissent de haut en bas. On a des lobules rosés, altérés comme après la putréfaction ; de la section s'écoule une sérosité sanguinolente, puis les lobules présentent seulement un liquide hémorragique. Le lobe horizontal est beaucoup moins abîmé.

Le *foie*, très abîmé, présente des nodules infectieux, multiples.

L'*examen histologique* n'a pas encore pu être pratiqué.

Cultures. — Colibacille.

Expérience n° 117. — *Infection ascendante spontanée à coli-bacille provoquée par l'injection du bacille de Koch. — Pancréatite suppurée ; 4 jours.*

Petit chien jeune à longs poils, ayant reçu le 13 décembre une injection canaliculaire d'une dilution de bacilles tuberculeux (5 cc. dans le canal, 3 cc. à l'extrémité de la partie horizontale, 3 cc. au milieu du lobe vertical). Mort le 17 au matin, 4 jours après.

AUTOPSIE. — Péritonite. Nécroses adipeuses en différents points, sous forme de nombreuses taches de bougie blanches, luisantes, réfringentes, à aspect graisseux, ne cultivant pas.

Le *pancréas* est prélevé aseptiquement à sa partie médiane et inoculé sous la peau de la cuisse d'un cobaye. Ce cobaye meurt le lendemain. Sang du cœur prélevé très peu de temps après la mort : coli. Sérosité de la cuisse fourmillant de coli-bacilles.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Les lésions sont plus avancées que dans les cas précédents. Chaque *espace interlobulaire* est fort élargi et infiltré de leucocytes. Ces leucocytes (polynucléaires presque tous) se rassemblent surtout en certains points, dont le centre commence à se désorgani-

ser. Sur un grand nombre de points, chaque *espace interacineux* est également élargi et infiltré de leucocytes. Mais ces leucocytes tendent à l'organisation, certaines cellules sont allongées autour des acini. Quelques fibres conjonctives existent déjà. Les acini ne paraissent pas altérés. Les canaux sont particulièrement entourés de ce nouveau tissu ; on y voit des cellules conjonctives allongées, disposées concentriquement autour d'eux.

Sur les préparations colorées au Ziehl, nombreux bacilles de Koch distribués en paquets dans certains espaces interacineux les cellules voisines d'eux sont normales : ce qui indique bien le départ à faire entre les deux processus.

Expérience n° 80. — *Infection ascendante consécutive à l'injection de tuberculine. — Pancréatite suppurée. — 11 jours.*

Chien jaune, 10 kilogs. Le 28 septembre, injection de 20 gouttes de tuberculine diluées dans 5 centimètres cubes d'eau distillée : 1° dans une artère de l'extrémité du lobe vertical ; 2° en différents points des deux lobes de la glande. Le 29, traces de sucre : pigments biliaires dans l'urine, nuage d'albumine. Le chien maigrit très rapidement les jours suivants. Le 9 octobre, le chien est tout à fait à bas. On le sacrifie.

AUTOPSIE. — Adhérences de quelques anses péritonéales autour du pancréas.

Le *pancréas* est le siège d'abcès : il s'écoule du pus par les canaux excréteurs sur les surfaces de section. La glande est suppurée dans son entier. Gros ganglions à la face supérieure du pancréas. *Foie* criblé de petits grains suppurés, à pus compact.

Culture : Coli-bacille.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — La coupe porte sur un petit abcès. Centre mortifié. Périphérie infiltrée de lymphocytes et de polynucléaires. Cellules pancréatiques ayant disparu, dégénérées sur presque toute la coupe.

Expérience n° 82. — *Injection, par piqûre, de coli-bacille dans le pancréas. — 3 mois. — Sclérose. — Nouvelle opération. — Mort 5 jours après. — Pancréatite hémorrhagique.*

Chien jaune à museau noir : le 9 juillet, injection par piqûre en différents points du parenchyme glandulaire d'une culture de coli-bacille sur bouillon, de faible virulence. — Traces de sucre pendant cinq jours. — Puis l'animal reste trois mois parfaitement bien portant.

Le 13 octobre, le même chien est réopéré. Le pancréas, attiré au dehors, est de consistance très ferme. Il ne présente guère d'autres lésions. On injecte, à nouveau, une culture de coli virulente en deux points, l'un au tiers gauche de la branche horizontale, l'autre au tiers inférieur du lobe vertical. Injection légère dans l'artère splénique, puis

ligature de cette artère. — Le 18 octobre, mort dans la nuit, cinq jours après l'opération.

AUTOPSIE. — Hémorrhagie péritonéale venant du pancréas. — Glande pancréatique très dure, présentant des hémorrhagies par places : point purulent au 1/3 inférieur du lobe vertical. Le reste de la glande est très dur, plus même qu'elle n'avait paru cinq jours auparavant.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Durcissement : Altmann 24 h. : lavage à l'eau, passage aux alcools, xylol, paraffine. — Sur une coupe à *un faible grossissement*, larges bandes de sclérose séparant les lobules : Vaisseaux très dilatés pleins de globules rouges : par places, hémorrhagies intra-glandulaires dissociant et refoulant les lobules. Certains points sont infiltrés de leucocytes, avec tendance à la formation de petits abcès. — En somme trois sortes de lésions : une ancienne : sclérose ; deux nouvelles : hémorrhagie, abcès.

La *sclérose* date de 3 mois : elle est caractérisée par des travées conjonctives assez serrées développées surtout au pourtour du pancréas, autour des lobules, autour des canalicules : nombre restreint de cellules conjonctives. Présence de vaisseaux et de canaux béants et très dilatés, maintenus tels par la sclérose périphérique. — Au voisinage des travées conjonctives, et surtout dans les acini ou les cellules isolés, dégénérescence graisseuse considérable : de petites granulations noires imprègnent la cellule (ac. osmique) : le noyau est à peine visible. De grosses granulations résultent, probablement, d'un stade plus avancé de dégénérescence, et de la réunion des petits points noirs : certaines se trouvent isolées au milieu du tissu fibreux, conservant encore la disposition des anciens acini dont elles résultent et qu'elles ont remplacés.

Les lésions de *pancréatite hémorrhagique* sont indiquées par une dilatation vasculaire et une congestion considérables. Infiltration interacineuse de globules rouges : dégénérescence granulo-graisseuse et vacuolaire des cellules. Nous n'avons pas prélevé de points à examiner histologiquement aux endroits franchement hémorrhagiques.

Les lésions de *pancréatite suppurée* sont indiquées par une infiltration interlobulaire et interacineuse de leucocytes (lymphocytes et polynucléaires). Nous n'avons pas examiné le point nettement abcédé.

Expérience n° 113. — *Injection légère de coli-bacille peu virulent dans le canal de Wirsung : Chien sacrifié après 26 jours, légère irritation canaliculaire : glande normale.*

Petit chien blanc barbet : 8 kilogrammes. — Le 10 novembre, injection dans le canal pancréatique de plusieurs centimètres cubes de coli. On refoule cette injection par 8 centimètres cubes d'eau (Ce coli m'avait été procuré par mon ami Josué : il s'était montré virulent quelques jours auparavant). Sacrifié le 6 décembre : pancréas très petit, *très mou*, très blanc, sans grande structure glandulaire, mais ayant con-

servé la forme extérieure de la glande. Des morceaux sont prélevés et mis dans l'acide osmique et le sublimé.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Contrairement aux prévisions, la glande paraît normale. Il n'y a pas d'infiltration appréciable. Acini bien constitués, bien orientés. Cellules glandulaires normales. Pas de sclérose, autour des lobules ou des acini.

La seule lésion observée est une très légère inflammation des canalicules, dont les cellules se multiplient et qui se tassent, parfois même se pédiculisent vers l'intérieur. Gangue scléreuse un peu plus considérable qu'à l'état normal autour des gros canalicules, dont les cellules paraissent du reste peu enflammées.

En somme : lésions insignifiantes du côté des canalicules ; rien ailleurs. Aspect macroscopique très mou de la glande.

Expérience n° 110. — *Injection de coli-bacille paraissant virulent dans le duodénum, en face de l'ampoule.* — Après 22 jours, très légères lésions canaliculaires ; Début de sclérose diffuse en certains points.

Chienne blanche, jeune, 9 kilogs. Le 3 novembre, injection dans l'intestin, en face du canal de Wirsung de 2 centimètres cubes de coli virulent. L'injection est faite à travers la paroi duodénale au moyen d'une fine aiguille de Pravatz. Cautérisation de la piqûre par une pointe de feu.

Chienne bien portante les jours suivants. Sacrifiée le 25 novembre.

AUTOPSIE. — *Intestin* : duodénum légèrement malade, épaissi et congestionné. *Pancréas* paraissant rouge et congestionné (chloroforme) sans autre lésion. *Foie* normal ; bile semée, aseptique.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*, légères lésions canaliculaires portant, non pas sur les cellules, mais sur l'enveloppe des canaux (processus éteint). Les canaux sont entourés de quelques fibres de sclérose encore riches en cellules conjonctives allongées et très vivement colorables. Ils se distinguent très nettement par une coloration vive, comme de petits foyers enflammés, sur les coupes colorées au carmin d'alun.

Pas de lésions de l'épithélium. Pas de bacilles. Cellules hépatiques vasculaires par places : assez notable infiltration intercellulaire par des leucocytes.

Pancréas, très légères lésions canaliculaires. En certains points, commencement d'organisation d'un tissu à trame très fine entre les acini.

En résumé pancréas à peine altéré, ou ne l'étant plus ; très légère sclérose diffuse. *Foie* présentant des lésions plus avancées ayant dépassé les canaux dont l'inflammation n'est plus marquée que par la sclérose péricanaliculaire, et déterminant des dégénérescences de la cellule hépatique et une infiltration par les leucocytes.

Expérience n° 135. — *Fil laissé en permanence dans le duodénum, l'ampoule de Vater et le canal de Wirsung.* — 26 jours, infection ascendante. — *Sclérose, hypertrophie compensatrice des deux extrémités.*

Chien de berger, opéré le 27 décembre.

On passe un fil avec une aiguille de Reverdin par l'intestin, l'ampoule de Vater et le canal de Wirsung dénudé. On fait ressortir l'aiguille en plein pancréas. On sort le fil et on retire l'aiguille : l'extrémité du fil est coupée et rentrée dans la glande par une légère traction sur le bout duodénal ; ce bout est lui-même coupé, puis rentré dans l'intestin par une légère traction sur le duodénum au ras de la paroi. On brûle au thermocautère les deux places d'entrée et de sortie. Le 2 janvier, l'urine réduit la liqueur de Fehling. Le 4 janvier, sucre (quantité non dosée, ne dépassant pas quelques grammes). Le 22 janvier, pas de sucre. On sacrifie le chien le 22 janvier, au bout de 26 jours.

AUTOPSIE. — Adhérences du duodénum à la paroi. *Pancréas* : La *partie verticale* est très atrophiée et dure dans ses 2/3 supérieurs. Elle est énormément rétrécie à 3 centimètres du duodénum ; elle s'élargit à l'extrémité ; les lobules, petits de taille, et durs près de la tête, sont, à l'extrémité, de dimensions énormes, mous, gonflés de liquide. Ils paraissent en état d'hypertrophie compensatrice.

La *partie horizontale* est très longue, plus qu'à l'état normal (14 cc.). Elle est sclérosée près de la tête, très rétrécie à 5 centimètres du duodénum, puis s'élargit en devenant prismatique triangulaire ; elle s'évase énormément vers l'extrémité. Les lobules, petits et durs vers la tête, sont gigantesques à la queue (2 centimètres de diamètre et davantage). Ils sont mous, gonflés de suc, en état d'hyperproduction compensatrice également.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — A. *Près du duodénum*, sclérose intense à localisations multiples, surtout péricanaliculaire, puis irradiant de là dans les fentes interlobulaires, puis enfin interacineuses. Certains points de la glande présentent une sclérose diffuse. Le canal central apparaît sur la coupe extrêmement malade ; ses parois sont très épaisses, très enflammées ; elles sont infiltrées de leucocytes ; l'épithélium de surface est tombé. L'inflammation est trop intense pour que la sclérose ait eu le loisir de s'organiser. Mais tout autour, la sclérose est considérable ; elle suit de ce centre les espaces interlobulaires, constituée par de larges bandes de fibres serrées, adultes, avec quelques cellules conjonctives allongées.

Plus loin, la sclérose est plus jeune, à fibres moins serrées, à cellules plus abondantes ; beaucoup de nouveaux vaisseaux. La sclérose interlobulaire s'épanouit et se ramifie dans les fentes interacineuses qui sont élargies, remplies de fibres conjonctives peu serrées, peu colorées, riches en cellules peu différenciées. Entre les cellules glandu.

lares, on aperçoit une assez grande quantité de cellules allongées, il semble que l'on ait alors toutes les transitions de forme entre les cellules franchement conjonctives et les lymphocytes; certains points représentent une accumulation de simples lymphocytes entre les cellules. Enfin un certain nombre d'acini présentent de véritables cryptes contenant des leucocytes à leur intérieur.

Sur d'autres points, on a d'emblée une sclérose diffuse. Tous les acini sont noyés au milieu de fibres conjonctives épaisses, pauvres en cellules, qui les enserrent.

Les cellules glandulaires, sur toute l'étendue de la glande, sont à peu près normales, comme volume et comme coloration. Pas de granulations graisseuses apparentes sur les préparations à l'acide osmique.

B. *Près de l'extrémité* (partie hypertrophiée), les lobules sont de taille plus grande, mais leur structure est la même. Les cellules glandulaires, par contre, sont plus petites, présentent une faible quantité de protoplasma autour du noyau. Elles paraissent tassées les unes contre les autres, en multiplication active. Plusieurs présentent deux ou plusieurs noyaux. Pas de mitoses.

En résumé, sclérose très manifeste à point de départ canaliculaire, ayant envahi la glande suivant des types anatomiques fort différents. Cellules glandulaires paraissant peu touchées. Extrémités à gros lobules et à petites cellules, en multiplication active.

Dans les 11 expériences que nous venons de relater, nous avons agi, sciemment ou non, de diverses manières :

α) Nous avons introduit des cultures de coli bacille dans le *parenchyme glandulaire* (exp. 83, 84) ; dans le *canal de Wirsung* (exp. 85 et 113) ; dans l'*intestin* (exp. 110). Il suffisait pour produire des lésions d'une quantité et d'une virulence moindre dans le parenchyme que dans le canal, et surtout moindre dans le canal que dans l'intestin. Ceci se comprend, puisque, par là même, nous supprimons une ou plusieurs défenses actives (chasse automatique par la quantité de liquide sécrétée ; pouvoir digestif de cette même sécrétion ; rôle actif des cellules canaliculaires ; rôle de protection de l'ampoule de Vater ; enfin dans l'intestin, rôle propre très actif de la sécrétion biliaire, de la muqueuse duodénale (véritable ganglion étalé, etc., etc.).

C'est ainsi que nous obtenions, par piqure directe du parenchyme, des *pancréatites hémorragiques*.

Par injection canaliculaire, des *pancréatites suppurées* ou de faibles lésions canaliculaires suivant la virulence de la culture.

Par injection intra-duodénale, de *très légères lésions* à peine appréciables. (Toutes réserves étant faites d'une façon générale sur la virulence propre à chaque culture employée.)

β) Nous avons, d'autre part, provoqué des *infections ascendantes*, à l'aide des micro-organismes intestinaux, préexistants : ceci de deux manières : soit en altérant la glande et affaiblissant la défense de l'organe ; soit en exaltant la virulence des parasites intestinaux et les rendant aptes à triompher des défenses normales.

1° Nous n'avons cité jusqu'à présent que les cas aigus provoqués par ces infections ascendantes :

Les expériences (112 et 117) par exemple, ont consisté en injections de doses considérables de bacilles de Koch : en quelques heures, nous avons eu production de lésions aiguës, puis suppuratives ; le bacille de Koch n'était certainement ici que la cause occasionnelle, et n'avait agi que pour déterminer une infection ascendante.

Nous verrons plus loin beaucoup d'autres cas moins aigus, partant moins exceptionnels d'infections ascendantes consécutives aux traumatismes, aux intoxications, aux infections d'autre nature.

Nous avons, systématiquement, semé et cultivé le liquide du pancréas aspiré aussitôt après la mort, dans nos multiples tentatives d'intoxications et d'infections : après injection de papaïne (n° 139), au bout de 5 jours, nous obtenons du coli dans la glande ; après injection de papaïne, au bout d'un jour également (n° 143), après injection de tuberculine nous avons du coli dans la glande au 11^e jour (n° 80). Dans des cas de sclérose tuberculeuse, plus d'un mois après l'injection des bacilles, nous obtenons des cultures de coli. — Ces coli sont généralement dans la tête seule. Nous avons parfois broyé et inoculé à des cobayes, d'une part la tête, d'autre part la queue du pancréas : ceux ayant reçu sous la cuisse, des fragments de tête, mouraient très rapidement (un ou deux jours) avec œdème étendu de la cuisse et de l'abdomen, très riche en coli. Ceux ayant reçu des fragments de l'extrémité, restaient bien portants ou devenaient ultérieurement tuberculeux (nos 121, 134).

Il suffit donc d'une lésion aiguë ou chronique de la glande pour que, ses défenses étant amoindries, elle soit envahie par les microbes

de l'intestin ; ceux-ci acquièrent généralement une virulence considérable (au moins pour le cobaye).

2° Au lieu d'affaiblir la glande, on peut renforcer la virulence des microorganismes intestinaux.

Nous avons cité deux types d'abcès du pancréas consécutifs à l'oblitération et à la résection du canal cholédoque, c'est-à-dire à la suppression brusque dans le duodénum de la sécrétion biliaire. Ces cas sont exceptionnels, il est vrai. Mais d'après nous, on peut trouver fréquemment une légère inflammation du pancréas, dans les cas d'obstruction du cholédoque. Pour nous, une partie des scléroses pancréatiques consécutives au cancer de la tête sont dues à l'infection ascendante (voir l'observation de LEVEN, celle de GILBERT et GARNIER). RIEDEL a signalé une sclérose de la tête dans plusieurs cas de lithiase biliaire avec ictère.

L'irritation vive du duodénum (injection locale d'huile de croton, ingestion de viandes pourries, etc.), déterminent, de même, l'exaltation de virulence des coli duodénaux et leur permet de triompher des défenses de la glande (voir l'expérience n° 154, pancréatite hémorragique, foie infectieux après une dose duodénale massive d'huile de croton).

Si l'introduction de coli-bacilles virulents dans le duodénum ne nous a pas encore donné de bons résultats, c'est que leur virulence n'était pas assez grande. Nous nous proposons de recommencer lorsque nous aurons un coli suffisamment actif.

En résumé : le coli-bacille, facteur général des infections ascendantes reproduit expérimentalement la plupart des lésions du pancréas :

Très virulent, et porté directement dans la glande, il reproduit des pancréatites hémorragiques ; moins virulent, des pancréatites suppurées ; moins virulent encore des scléroses, les premières évoluant en quelques heures, les 2° en quelques jours, les 3° en quelques mois.

Spontanément, toute lésion de la glande provoque une infection ascendante : toute exaltation des microorganismes du duodénum agit de même.

CHAPITRE II

Infections par le bacille de Koch.

A côté des infections pancréatiques à coli-bacille, nous devons étudier la tuberculose expérimentale de cet organe : à côté des lésions aiguës, vulgaires, les lésions chroniques spécifiques.

La technique est la même que précédemment : nous avons, alternativement, employé les injections intra-glandulaires et canaliculaires.

Nous n'avons pas ici de raisons pour conserver les cas dans lesquels une infection secondaire s'est développée, entraînant la mort à bref délai. Nous les avons du reste déjà citées à propos des infections ascendantes.

Nous conserverons uniquement 7 cas, donnant l'évolution des lésions : les chiens ont été sacrifiés ou sont morts respectivement aux 7^e, 19^e, 25^e, 41^e, 53^e, 75^e et 82^e jours.

Expérience n° 121. — *Infection massive canaliculaire et glandulaire par un bacille de Koch virulent.* — *Au bout de 7 jours, abcès caséux.* — *Tendance générale à l'organisation scléreuse.* — *Inoculation négative au cobaye.*

Chien jeune, 10 kilogrammes. Le 19 décembre, injection d'une émulsion de bacille tuberculeux (cette culture de tuberculose humaine, nous a été remise par notre ami le Dr LOUIS FOURNIER). L'injection est faite : dans le canal de Wirsung, dans le parenchyme glandulaire vers l'extrémité du lobe horizontal, vers l'extrémité du lobe vertical. Une dose énorme de bacilles a été introduite (le quart environ d'une très riche culture récente sur pomme de terre). Le chien a été sacrifié le 26 décembre (après 7 jours) ; il était bien portant.

AUTOPSIE. — Le pancréas est trouvé très induré sur une large étendue vers la tête avec aspect fibreux, lardacé à la section ; très induré (mais moins que vers la tête) à l'extrémité du lobe vertical : il présente un petit noyau induré vers l'extrémité du lobe horizontal. Le reste de la glande présente une consistance et un aspect à peu près normaux.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — La coupe passe par un point très altéré : on y voit un gros abcès caséux, entouré d'une zone de sclérose bien or-

ganisée. D'autres petits abcès sont autour du premier. La sclérose les sépare de portions de glande infiltrées de leucocytes. Plus loin, la glande est à peu près normale, avec de la sclérose péri-lobulaire.

A un grossissement plus considérable :

1° L'abcès tuberculeux présente un centre désagrégé dont les leucocytes, en amas fragmentés, sont altérés : des fentes et des vides les séparent ; énorme quantité de bacilles de Koch ;

2° Autour de ce centre ramolli, partie périphérique constituée par des leucocytes en bon état (polynucléaires surtout et aussi mononucléaires) : présence, déjà, de fibres conjonctives. Bacilles de Koch en nombre relativement considérable.

3° Plus loin l'abcès est délimité par une zone de sclérose à fibres assez peu serrées, riche en cellules : on y voit encore beaucoup de leucocytes, mononucléaires surtout. Certaines cellules poussent des prolongements très fins et très longs : d'autres sont allongées suivant un axe. Bacilles de Koch devenant rares ;

4° Cette sclérose se relie avec les scléroses voisines par des bandes interlobulaires à tissu conjonctif lâche, riches en noyaux (sclérose jeune) ;

5° Les acini voisins de la sclérose sont dégénérés : les cellules présentent des vacuoles : les espaces interacineux sont infiltrés de leucocytes au début de l'organisation. Pas de bacilles de Koch ;

6° Plus loin, on retrouve la glande normale, avec des cellules bien colorées et sans infiltration de leucocytes ; pas de bacilles de Koch.

D'autres points montrent sur la coupe, une organisation beaucoup plus avancée de la sclérose : une diminution du nombre des leucocytes, leur remplacement par un grand nombre de cellules conjonctives.

Fibres conjonctives jeunes assez nombreuses.

Quelques secondes après la mort, un morceau de pancréas avait été prélevé à la tête : un autre vers la queue du lobe horizontal (noyau induré). Ces deux fragments, broyés de même, sont inoculés à deux cobayes (tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse) : celui de la tête à un cobaye qui meurt d'infection le lendemain (coli dans le sang du cœur, et dans l'œdème sous-cutané en grand nombre). Celui de la queue est inoculé à un cobaye qui se porte encore assez bien le 6 février : l'inoculation sous-cutanée a déterminé à la cuisse un chancre qui s'est étendu. On le sacrifie le 41^e jour : les viscères ne présentent rien d'anormal, sinon un pancréas induré et une rate légèrement granuleuse : on ne trouve, du reste, dans cette rate aucun bacille. Les bacilles existant encore dans le pancréas du chien ont donc perdu toute virulence, puisque 41 jours après, le cobaye inoculé ne présentait aucune lésion tuberculeuse viscérale. Le premier cobaye mort d'infection coli-bacillaire, le deuxième survivant montrent que l'infection ascendante avait déjà gagné la tête mais pas encore la queue de l'organe.

Expérience n° 131. — *Tuberculose canaliculaire à doses massives.* — Mort accidentelle au 19^e jour. — Disparition de la glande, remplacement par un tissu lymphoïde encore peu organisé.

Vieux chien noir : le 26 novembre, injection de culture tuberculeuse dans le canal de Wirsung. Injection très abondante : un quart de culture sur pomme de terre. Cette culture, la même que la précédente, m'a été donnée par mon ami L. FOURNIER. On la dilue et dissocie dans 25 centimètres cubes d'eau.

Le 15 décembre, l'animal maigrit beaucoup, boit et mange énormément : traces de sucre ; 26 décembre, pas de sucre ; 4 janvier, traces de sucre : l'animal est très maigre, il est pourtant encore très vif. Vraie cité très grande.

7 janvier : on réopère le chien. On trouve le péritoine intact : *Pancréas extrêmement dur*, marronné, surtout à la tête, très adhérent à l'intestin, extrêmement malade. La queue de la partie verticale est très atrophiée conservant encore quelques segments de glande. On referme l'abdomen. Le 13 au soir, l'animal est bien portant.

Le 14 au matin le chien est trouvé mort, le ventre ouvert : il s'est mangé un bout d'intestin grêle dont les deux limites sont mâchonnées. Les anses intestinales sorties sont extrêmement rouges et congestionnées.

AUTOPSIE. — Rien au foie, rien à la rate, rien aux poumons, teinte un peu ictérique du foie, compression du cholédoque par la tête du pancréas.

Le *pancréas* est très dur, gros, faisant corps avec les organes voisins, très résistant à la coupe ne paraissait, du reste, pas abîmé par les diverses circonstances de cette mort tragique et rapide.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — La partie examinée est extraordinairement altérée. Rien ne reste plus de la glande initiale que la forme générale des lobules et les gros canaux glandulaires. On ne reconnaît plus que quelques très rares acini glandulaires, fragmentés, en dégénérescence. Tous les autres ont disparu. Ils sont remplacés par une accumulation de cellules rondes, de taille assez considérable à noyau rond ou ovalaire. Ces cellules s'appuient sur les travées conjonctives anciennes de la glande. Des bandes de sclérose séparent les anciens lobules. Les gros canaux sont respectés et persistent à peu près seuls. Pas une seule cellule géante. Pas de granulations tuberculeuses, pas un seul bacille de Koch.

En résumé. Disparition totale de la glande : remplacement par un tissu lymphoïde réticulé qui se modèle sur le stroma conjonctif persistant et très épaissi de l'ancienne glande.

Expérience n° 134. — *Tuberculose canaliculaire virulente.* — Diabète transitoire. — Sacrifié le 41^e jour. — Tissu lymphoïde. — Sclérose. — Infection ascendante (coli) de la tête.

Petit chien jaune à longs poils. Le 9 décembre, injection dans le canal

de Wirsung d'une émulsion de culture tuberculeuse de même provenance que les précédentes. On pousse l'injection par une 2^e de 20 centimètres cubes d'eau.

Le 16. — Pigments biliaires dans l'urine. Sucre en quantité très appréciable. Le 17, sucre. Le 26, sucre, 11 gr. 5 par litre. L'animal est malade et maigrit rapidement. Le 29, sucre. Le 2 janvier, traces de sucre. Le 4, pas de sucre. Le 16, pas de sucre : l'animal maigrit. Le 19, pas de sucre : on sacrifie l'animal.

AUTOPSIE. — *Pancréas* gros, très dur dans ses deux lobes. Tête complètement sclérosée, de dimensions normales ; extrémité du lobe vertical atrophiée, dure ; extrémité du lobe horizontal très dure, grosse : à la coupe, tissu lardacé, dur au couteau. Il s'écoule par la surface de section un suc blanchâtre dont on fait des lamelles. Ce pus est riche en bacilles de Koch.

Inoculation de la partie sclérosée, à 4 centimètres environ de la tête, à un cobaye albinos (sous la peau de la cuisse). Mort le lendemain (colibacille).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Ce cas, bien que plus ancien, est assez semblable au précédent. Toute la glande a disparu ; elle est remplacée par du tissu lymphoïde réticulé, de sorte qu'on se demande au premier abord si l'on a bien affaire à l'organe lui-même. Ce point est précisé par la présence, au milieu de la préparation, du canal principal et d'un grand nombre de ramifications secondaires. Ces canaux sont enflammés, entourés d'une gangue scléreuse épaisse ; leurs parois sont infiltrées de leucocytes ; leur épithélium est desquamé par places.

On voit encore, comme unique reste de la glande, de très petits amas d'acini (une dizaine réunis) en divers points de la préparation ; ceux-ci sont entourés du tissu nouveau qui les pénètre. Ils sont en dégénérescence très avancée ; leur noyau se colore à peine ; leur protoplasma est vasculaire, déchiqueté. Parfois deux ou trois acini seuls persistent.

Enfin on voit sur plusieurs préparations, un ganglion nerveux intraglandulaire, complètement altéré, dont les noyaux cellulaires ont émigré près du bord, se colorent mal. Tous les éléments protoplasmiques sont entrés en chromatolyse. Le tissu nouveau occupe le restant de la glande ; il est entrecoupé de bandes de sclérose qui dessinent vaguement la forme des anciens lobules. Ce tissu est constitué par un réticulum fin conjonctif, par d'autres faisceaux plus solides de fibres conjonctives adultes ; s'appuyant sur ce squelette, une quantité de leucocytes (lymphocytes, polynucléaires, mononucléaires surtout) ; des cellules sont allongées et contournées. Ces éléments cellulaires sont assez clairsemés en certains points, très serrés en d'autres.

On ne trouve pas trace de bacilles de Koch. Il en existe pourtant certainement en d'autres points de la glande, puisque nous en avons obtenu par frottis.

En résumé, transformation complète de la glande en un tissu lym-

phoïde encore peu organisé, peu riche jusqu'à présent en sclérose. Plus loin, limitation des anciens lobules par de larges bandes de sclérose. Disparition presque absolue des éléments glandulaires. Altération considérable des ganglions nerveux, intra-glandulaires.

Infection ascendante de la tête par un coli virulent.

Expérience n° 115. — *Chien.* — *Infection intra-pancréatique de tuberculose humaine.* — *Diabète très léger, transitoire.* — *Sacrifié le 53^e jour.* — *Pancréas avec infiltration de leucocytes.* — *Organisation de la sclérosé.*

Chien noir à taches de feu, 15 kilogs. Le 18 octobre, injection de 5 centimètres cubes d'une émulsion de culture tuberculeuse en différents points de la glande. Cette culture m'a été donnée par mon ami Josué : elle paraît moins virulente pour le chien que la précédente.

Le 21, traces de sucre dans l'urine ; le 28, sucre, 4 grammes par litre ; le 4 novembre, sucre, 4 grammes par litre ; le 15, pas de sucre ; le 28, pas de sucre ; le 28, injection de tuberculine, pour hâter l'évolution de la tuberculose (10 gouttes dans 10 cc. d'eau). Très peu de réaction. Sacrifié le 10 décembre.

AUTOPSIE. — Pas d'adhérences péritonéales. *Pancréas.* Lobe vertical bien développé, un peu dur, assez peu malade du reste. Lobe horizontal très peu développé, très atrophié à son extrémité surtout, masses extrêmement dures ; plusieurs points sont sclérosés dans le reste du lobe.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — a) Point prélevé dans une partie du lobe vertical, à peu près saine. Glande normale : acini bien développés ; cellules glandulaires normales, se colorant bien. Pas de sclérose.

b) Point prélevé à la limite d'une partie sclérosée : on voit, au centre de la préparation, le canal principal, un peu enflammé : son épithélium est en prolifération. Ses tuniques sont infiltrées de leucocytes : Enfin il est entouré par une infiltration inflammatoire extrêmement intense qui se prolonge entre les divers lobules. Toute la partie gauche de la préparation est constituée par cette infiltration de caractère un peu variable (infiltration de leucocytes, petits nodules de cellules rondes, raréfaction cellulaire, organisation de la sclérose, etc.).

La partie droite représente, presque contre le canal, des lobules glandulaires dissociés par une infiltration de leucocytes interacineuse et intercellulaire. Puis des lobules de plus en plus normaux.

Allant du plus au moins, nous trouvons à gauche une infiltration jeune ayant remplacé le tissu de la glande. Une multitude de leucocytes (presque tous, des mononucléaires) constitue cette infiltration. Elle est entrecoupée et limitée par un jeune tissu de sclérose, à fibres conjonctives encore peu denses, riche en éléments cellulaires. Ces éléments sont encore pour la plupart des leucocytes mononucléaires. On observe un certain nombre de cellules allongées, qui paraissent en dériver. On aperçoit enfin au milieu de cette sclérose des canaux pan-

créatiques, entourés de cercles concentriques conjonctifs et assez peu touchés.

Dans le tissu de sclérose qui s'étend assez loin, on aperçoit parfois des ilots d'acini glandulaires, déchiquetés et en train de disparaître. A un stade moins avancé, les acini restent en place, mais les espaces interacineux sont élargis et pleins de leucocytes. Les espaces interacineux et surtout interlobulaires présentent un certain nombre de fibres peu épaisses et peu consistantes, avec un certain nombre de cellules allongées.

Enfin plus loin, on tombe sur des acini presque normaux, mais on est frappé par la multiplication des cellules à leur niveau, ces cellules se tassant et se bousculant, indice d'une irritation faible qui se traduit par une excitation proliférative.

Plus loin, on tombe sur la glande normale sans sclérose, sans infiltration de leucocytes, sans élargissement des fentes et sans prolifération cellulaire.

Expérience n° 63. — *Injection de tuberculose humaine peu virulente.* — *Glycosurie faible, transitoire.* — *Sclérose modérée au 75^e jour.* — *Infection de la glande pendant les 3 derniers jours, consécutive à une 2^e opération.* — *Abcès locaux du pancréas.*

Chienne noire, jeune, 8 kilogs. Le 8 juillet, injection par piqûre, en différents points du pancréas, d'une émulsion de culture tuberculeuse (humaine). (Cette culture est restée plusieurs jours dans une étuve à 40°; inoculée à un lapin, elle lui a donné une tuberculose locale qui ne l'a pas tué en deux mois).

Sucre pendant 8 jours après l'opération : le maximum a été de 5 gr. par litre. Ce sucre disparaît spontanément. L'animal se porte bien et ne maigrit pas.

Le 21 septembre, l'animal, en parfait état, est réopéré. On lui injecte à nouveau une émulsion de culture tuberculeuse un peu plus virulente (due à mon ami Josué). Le 24, les sutures abdominales ayant lâché et l'intestin ayant fait saillie en dehors, on sacrifie la chienne.

AUTOPSIE. — Un point de la partie horizontale du pancréas est purulent; pus verdâtre (coli). D'autres points sont ramollis. Le reste de la glande est *très dur*.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Début de sclérose autour des vaisseaux, des canaux, des lobules. Infiltration de cellules allongées accompagnées de quelques fibres entre les lobules et les acini glandulaires. Nous n'insistons pas sur l'examen histologique en raison des complications infectieuses survenues dans les derniers jours.

Expérience n° 66. — *Injection de culture tuberculeuse dans le pancréas. — Diabète. — Glycosurie ayant atteint 69 grammes par litre. — Sclérose modérée. — Grande quantité de glande conservée. — Aucune formation tuberculeuse; aucun bacille de Koch.*

Chien à museau noir, 12 kilogs. Le 14 juillet, injection en différents points du pancréas et par piqûre du parenchyme, d'une culture très peu virulente de tuberculose humaine. On ajoute à cette culture quelques gouttes d'une culture de staphylocoques blancs, pour réaliser une infection mixte, et un centimètre cube d'une solution d'atropomorphine 0,01 de morphine, 0,001 de sulfate d'atropine) pour paralyser pendant quelque temps la glande et ses défenses. L'animal est bien portant les jours suivants : trace de sucre pendant 15 jours. Puis cette très légère glycosurie disparaît.

Le 19 septembre, l'animal se porte bien : on le réopère. Le pancréas est trouvé légèrement malade ; un lobe est adhérent au foie, très légèrement induré ; l'autre lobe est libre, normal. On injecte, dans les deux lobes, en trois points, une culture de tuberculose plus virulente. Le 21, sucre dans l'urine : 26,64 par litre. Le 22, trace de sucre seulement. Le 23, 18 gr. 4 de sucre par litre. L'animal boit et mange beaucoup, il urine, en moyenne, plus d'un litre en 12 heures. Le 25, sucre 69 grammes par litre. Le 26, pas de sucre. Le 28, sucre, 20 gr. 7 par litre. Le 29, sucre, 39 gr. 7 par litre.

Le 30, l'animal a beaucoup maigri (8 kilogs 200), il est pourtant gai et alerte. Selles jaunes, décolorées, avec quelques gouttes de sang.

On fait l'épreuve de la tuberculine : on lui injecte sous la peau 10 gouttes de tuberculine diluée dans 5 centimètres cubes d'eau distillée ; T. avant, 39°9 ; T. une heure après, 39° ; T. 6 heures après, 39° 2 ; T. le lendemain matin, 38°9.

Néanmoins, l'animal devient triste, abattu et ne bouge plus. Il redevient plus agile les jours suivants, il mange et boit à nouveau beaucoup. Il présente de la glycosurie (le sucre n'a pu être dosé, l'animal, devenu maladroit, ayant renversé sa soupe dans sa cage. Poids, 7 k.800. On le sacrifie le 5 octobre.

AUTOPSIE. — Le péritoine est couvert d'une éruption récente de très fines granulations tuberculeuses (déterminée probablement par l'injection de tuberculine). Par places, tuberculose végétante, en chou-fleur du péritoine.

PANCRÉAS : lobe vertical intimement accolé sur toute sa longueur à l'intestin dont on le distingue à peine et dont la paroi fait corps avec la glande très épaissie et scléreuse ; — lobe horizontal tout à fait scléreux, très atrophié et réduit de dimensions. En somme, pancréas absolument sclérosé sur toute son étendue, plus encore à la tête qu'aux extrémités. Sur la coupe fraîche de l'organe, on voit de très larges travées conjonctives, encerclant quelques ilots glandulaires, seuls restes de la glande.

Aux extrémités, on voit une plus beaucoup grande proportion de parenchyme glandulaire entre les travées de sclérose. Nulle part on ne voit ni tubercules, ni ramollissement, ni caséification. — Foie présentant quelques granulations tuberculeuses. Capsules surrénales tuberculeuses.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : fixation par le sublimé, l'alcool ou le liquide d'Altmann. Morceaux prélevés en divers points de la glande ; plus ou moins sclérosés.

La première impression donnée par cet examen est qu'il reste encore une quantité très considérable de glande : une sclérose modérée, généralement périphérique et périlobulaire entoure de grands espaces de glande à peine malades. Cette sclérose est plus compacte en certains points. Il en est d'autres, par contre, où elle est très légère.

Si nous prenons pour type de description la lésion la plus uniformément répandue, nous voyons que les artères sont entourées, par une large zone de tissu scléreux adulte à fibres serrées, bien colorées, contenant peu de noyaux. Les canaux biliaires sont également très scléreux. Les autres parties scléreuses entourent, généralement, des lobules, plus ou moins remaniés, le plus souvent arrondis. De ces épaisses travées, partent de plus fines travées secondaires pénétrant plus ou moins le lobule. Cette pénétration est à peine appréciable en certains points. Le plus souvent, elle est modérée. En d'autres endroits, elle est très abondante : les fibres entourent non seulement les acini, mais les cellules mêmes. Elles sont, de plus en plus, entremêlées de cellules conjonctives allongées. L'acinus est pénétré, plutôt par des cellules que par des fibres : ces cellules semblent présenter toutes les transitions entre des cellules conjonctives et des leucocytes mononucléaires. Il y a, de plus, souvent à ce niveau, prolifération irritative des cellules glandulaires, dont le nombre est très augmenté. Il en résulte un aspect très dense, très coloré, un peu confus de ces points spéciaux.

D'autres endroits montrent une exagération de ces divers processus. Certains sont, en entier, constitués par du tissu conjonctif adulte, contenant à son intérieur de nombreux vaisseaux dilatés : on y voit encore des canaux pancréatiques fort peu modifiés. Ce tissu adulte n'est pas riche en cellules : pourtant, certains points en sont complètement infiltrés. Cette infiltration prend une direction longitudinale, comme les fibres mêmes.

D'autres endroits présentent une infiltration totale par les leucocytes, représentant un véritable follicule.

La glande a presque en entier disparu à ce niveau : sur la limite, on voit les acini déchiquetés, les cellules en dégénérescence granulo-graisseuse.

Enfin les préparations à l'acide osmique montrent une dégénérescence grasseuse très accentuée des ilots acineux encadrés de sclérose : toutes les cellules voisines des fibres conjonctives ou dissociées par elles sont pleines de fines gouttelettes grasses, qui parfois se

réunissent de façon à constituer des gouttes beaucoup plus grosses. Ce fait nous indique une des façons de disparaître de la glande.

Pas plus au microscope qu'à l'œil nu, aucune formation tuberculeuse nette n'est visible, aucun bacille n'a pu être décelé.

En résumé. — Sclérose modérée, périlobulaire surtout. Glande en partie intacte, pénétrée par la sclérose en certains points, réagissant d'abord par une prolifération cellulaire, puis disparaissant par dégénérescence, surtout graisseuse.

Le tissu de sclérose prend sa place : il paraît, d'une part s'installer directement par propagation des fibres entre les cellules, d'autre part dériver de formations presque uniquement leucocytaires.

Nous rapprocherons de ces expériences, une autre expérience de même ordre, faite avec de la tuberculose aviaire.

Les résultats sont, du reste, identiques.

Expérience n° 137. — *Tuberculose aviaire.* — 26 jours. — *Infiltration lymphoïde avec début d'organisation de la sclérose.*

Chien assez fort, rouge foncé, le 30 décembre, injection de tuberculose aviaire fournie par mon ami Josué. 20 centimètres cubes dans le canal pancréatique, 15 centimètres cubes aux extrémités des lobes vertical et horizontal. Le 4 janvier, sucre (traces) dans l'urine. Le 24 janvier, pas de sucre. On sacrifie l'animal par saignée.

AUTOPSIE. — Le *pancréas* présente une sclérose considérable de toute la glande. Rétrécissement médian à chaque lobe.

Les lobules sont très saillants et donnent aux extrémités de chaque lobe un aspect bosselé, sac de noisettes.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — L'examen histologique présente un processus analogue à ceux que nous avons décrits pour la tuberculose humaine. A côté de points à peu près sains, on a des points où les acini sont entourés de leucocytes en voie de fixation et d'organisation. Puis des points beaucoup plus irrités présentent un tissu lymphoïde, contenant une multitude de leucocytes, quelques polynucléaires, beaucoup de lymphocytes et de mononucléaires. Tous ces éléments ont pris la place des éléments glandulaires, dégénérés et disparus. On observe sur presque tous les points une tendance à l'organisation (faible proportion de polynucléaires, grande quantité des deux autres variétés de leucocytes, grande quantité de cellules conjonctives, fibres conjonctives très jeunes).

Cette organisation est, sur beaucoup de points, plus avancée, donnant lieu à un tissu de sclérose encore jeune. Car il est encore riche en cellules conjonctives ; ganglions nerveux très altérés.

Les expériences que nous venons de relater ont été faites avec des microbes de provenance et de virulence différentes. Elles ont duré un

temps variable. Ces diverses raisons expliquent les divers résultats que nous avons obtenus, et que nous résumerons brièvement.

Une infection tuberculeuse locale suraiguë nous a montré une disparition totale des cellules glandulaires et leur remplacement par des leucocytes, surtout polynucléaires. Ces leucocytes, eux-mêmes, dégénèrent en certains points, laissant des fentes et des vides plus ou moins étendus. En un mot il y a formation d'*abcès tuberculeux*.

Un infection moins aiguë se caractérise par une *infiltration lymphoïde* analogue, mais les cellules demeurent vivantes. On assiste, sur certains points, à la formation d'un tissu de sclérose. Cette lésion entoure la première; elle existe seule en d'autres cas.

Le pourtour de ces mêmes lésions, ou les autres cas à infection moins virulente se caractérisent de plus en plus par l'organisation du tissu conjonctif. On voit alors succéder aux nombreux leucocytes infiltrés d'autres formes cellulaires, allongées, fixées. Certains auteurs n'admettent aucun passage entre ces cellules fixes et les leucocytes. Nous pensons, au contraire, avec METSCHNIKOFF, que des formes intermédiaires les reliait l'une à l'autre. On voit, du reste, suivant l'âge de la lésion, une moindre quantité de leucocytes, un plus grand nombre de cellules conjonctives. Nous reviendrons ailleurs sur ce point.

Des fibres conjonctives de plus en plus nettes, de plus en plus denses et colorables se développent. Puis dans les processus plus anciens, la plupart des leucocytes, devenus inutiles, sont partis. Il reste un *tissu de sclérose* plus épais, plus large, contenant peu d'éléments cellulaires. La lésion de cicatrice est alors définitive.

Ces lésions peuvent coexister sur une même coupe : une zone centrale nécrosée est entourée d'une zone lymphoïde, puis d'une zone inflammatoire sclérosée. Généralement, elles s'enchaînent plutôt dans le temps et ce sont les étapes successives parcourues par une même lésion.

Enfin chaque stade peut se fixer : on trouve alors des cas qui, du commencement à la fin se présentent sous l'aspect d'un abcès caséeux, d'une infiltration lymphoïde, d'un tissu de sclérose surtout.

Mentionnons enfin des cas où la sclérose débute d'emblée, sans infiltration leucocytaire, par l'établissement d'un réseau anormal de

fibres entre les cellules et les acini ; par l'épaississement graduel du tissu conjonctif qui, normalement entoure vaisseaux et canalicules.

Ce processus anatomique, on le voit, n'offre aucune lésion spécifique. Nous n'avons jamais obtenu ni cellule géante, ni granulation tuberculeuse nette. Aucune de nos coupes n'aurait permis, par l'examen histologique seul, de faire le diagnostic. Chacune des lésions obtenues peut être également obtenue par d'autres injections, infectieuses (coli-bacille) ou toxiques (tuberculine, papaine, alcool naphtolé).

Dans un cas seulement chez l'homme, nous avons relevé la présence, au milieu, du reste d'un tissu de sclérose, d'une cellule géante tuberculeuse typique (n° 106).

Ce qui frappe donc, avant tout, dans l'évolution de la tuberculose pancréatique, c'est le peu de spécificité des lésions obtenues.

Un autre caractère frappant est l'énormité des doses, nécessaires, pour produire des lésions aiguës.

Nous avons même pensé, tout au début, que la sclérose était la règle, les abcès étant infiniment rares. Avec des cultures plus virulentes, nous avons, depuis, plus souvent, obtenu des abcès ou tout au moins des états inflammatoires aigus. Mais, nous employions, dans ce but, des doses colossales. Nous pensons donc, comme au début, que tout en étant possibles, les lésions vraiment tuberculeuses sont rares : la tuberculose du pancréas est généralement représentée par une sclérose plus ou moins complète, nullement spécifique.

A côté de cas où les bacilles sont colorés en grand nombre dans le pus ou sur les coupes, les cas les plus fréquents ne permettent d'en signaler aucun. Ils ont le plus généralement disparu complètement. Cette disparition coïncide du reste avec la cessation de l'état inflammatoire, et l'organisation complète de la sclérose.

Au bout de 7 jours de présence dans le pancréas, les bacilles paraissent, du reste, avoir perdu leur virulence pour le cobaye (n° 121).

Le résultat expérimental des infections tuberculeuses du pancréas est donc la production, en règle, de sclérose et la disparition des bacilles.

Exceptionnellement, le bacille persiste et l'état inflammatoire de la glande également.

Nous allons voir que la *clinique* est absolument d'accord avec ces conclusions.

En effet : les lésions franchement tuberculeuses du pancréas (granulations, abcès caséux, etc.), existent en pathologie humaine : mais elles sont exceptionnelles. On en relève quelques cas seulement : tel l'exemple cité par GLATIGNY (1757) où « les ventricules, pancréas, intestins sont farcis dans plusieurs endroits de grains scrofuleux éruds ou suppurés ». VARNIER (1755) cite le cas d'une femme morte avec de la lithiasé biliaire : « pancréas et mésentère pleins de glandes scrofuleuses : poumon droit tout ulcéré ». BOULLAUD ; NASSE (de Bonn), MITIVIEU en citent aussi des exemples. HARLES signale un pancréas jaune, rempli de petits tubercules contenant une substance ramollie, se laissant déchirer, la plupart des tubercules ayant une dureté cartilagineuse. ARAN cite un cas d'abcès tuberculeux du pancréas ; SANDRAS, BARLOW également. LOMBARD (de Genève) donne la proportion, qui nous paraît un peu forte, de 5 tuberculoses pancréatiques, sur 100 cas de tuberculose infantile. CRUVEILHIER, croit que beaucoup de tumeurs caséuses ou purulentes sont simplement adhérentes au pancréas et qu'elles ont, plus spécialement, pour siège les nombreux ganglions qui entourent la glande. Sur 37 observations, rassemblées par ANCELET, ARNOZAN en garde à peine dix.

Même dans les tuberculoses miliaires aiguës, les granulations tuberculeuses sont rares suivant KLEBS, fait contesté d'ailleurs par FRIEDREICH. Nous en avons observé une seule.

Comme type de tuberculose pancréatique, nous emprunterons à ARNOZAN (1) un très bel exemple :

Une négresse de 16 ans meurt, avec de l'ascite, de la diarrhée, des phénomènes vulgaires de phtisie pulmonaire. A l'autopsie, le péritoine contient une quantité énorme de liquide louche. Une masse considérable de ganglions tuberculeux remplit l'abdomen, les uns caséux et durs, les autres ramollis : elle comprend les ganglions du hile, du foie, du mésentère, du bord supérieur du pancréas, etc.

Le duodénum est comme sculpté dans cette masse qui lui adhère sans le rétrécir. Les canaux cholédoques et de Wirsung sont perméa-

(1) ARNOZAN. Art. Pancréas. *Dictionnaire Dechambre*.

bles. Foie farci de tubercules miliaires, ainsi que les reins. L'intestin a des ulcérations tuberculeuses.

Le *pancréas* est *petit, dur*, resserré entre les ganglions, intact en apparence. En le coupant en tranches, on trouve sur la moitié gauche un tubercule caséeux, gros comme un pois, situé sur le canal même qu'il n'oblitére pas.

A l'examen microscopique, on trouve au centre de quelques lobules, des nodules caséeux, extrêmement petits, entourés d'un semis de cellules embryonnaires, éparses au milieu des cellules pancréatiques. Ces nodules s'étaient-ils développés autour de fins canalicules, de même que le plus gros sur le canal de Wirsung ?

Nous citerons encore l'observation de LANCEREAUX (thèse PALLIER, 1892). A l'autopsie d'un tuberculeux pulmonaire, on trouve un pancréas très hypertrophié à surface irrégulière : nodosités multiples à l'intérieur. Ces masses indurées sont caséeuses, dures, sans suc au raclage, la glande est refoulée autour d'elles. Ganglions voisins très hypertrophiés. Ulcérations intestinales.

Il est parfois très difficile de distinguer des lésions de la glande de celles de ganglions inclus : comme dans l'observation de LANCEREAUX, ces derniers refoulent généralement la glande autour d'eux.

Le plus souvent, nous le répétons, l'origine de l'abcès est en dehors du pancréas.

Telle l'observation récente de SCHWARTZ. Une caverne gangrénée du pancréas communiquait avec le duodénum ; ulcérations tuberculeuses de l'estomac et du duodénum ; le tout consécutif à une tuberculose primitive des organes génitaux de la femme.

Telle l'observation de KLIPPEL (1), dans laquelle des amas de ganglions d'aspect caséeux et crétaé, entouraient le pancréas sans limites bien nettes ; pancréas normal, mais dur et sclérosé par places.

Si les lésions tuberculeuses spécifiques sont rares, la sclérose de la glande paraît être beaucoup plus fréquente. Déjà les anciens auteurs signalent chez certains tuberculeux un pancréas induré, parfois squirrheux. Comme le remarque ARNOZAN, nous devons songer aux cas bien exceptionnels de squirrhes véritables survenant (comme dans une observation de DREYFUS-BRISAC et GOMBAULT) au cours d'une

(1) KLIPPEL, *Arch. gén. méd.*, novembre 1897.

tuberculose pulmonaire. Mais, bien probablement, cette dénomination ancienne de squirrhe n'indique qu'une induration considérable de la glande.

ANCELET (1) cite des exemples de cirrhose du pancréas au cours de la tuberculose. VULPIAN également.

ARNOZAN cite l'exemple de deux sujets non diabétiques, morts de péritonite tuberculeuse, et chez qui le pancréas, très hypertrophié dans les deux cas (112 et 190 gr.) présentait un *développement marqué de sa trame conjonctive*. Dans un cas, les acini étaient enserrés au point d'être réduits à des amas de cellules à peine reconnaissables.

MORACHE (2) a rapporté également un cas de tuberculose généralisée chez un soldat de 22 ans.

Le pancréas est manifestement hypertrophié. Il mesure 19 centimètres et pèse 122 grammes alors que d'ordinaire il en mesure 15 et pèse 70 grammes environ. *Consistance fibreuse*. A la coupe, on ne trouve aucune tumeur, aucun calcul.

L'examen histologique pratiqué par ARNOZAN montre les grosses travées conjonctives de dimensions normales. Mais les petits tractus inter-acineux ont un développement exagéré. Sur certains points, ils ont une épaisseur double de celles qu'ils présentent habituellement. Ils écartent très fortement les acini dont les limites deviennent ainsi très distinctes. Ce tissu conjonctif ainsi développé ne paraît pas contenir de cellules embryonnaires.

Nous avons systématiquement examiné, pendant six mois, les pancréas de tous les tuberculeux morts à l'Hôtel-Dieu. Nous n'avons pu trouver un seul cas de tuberculose pancréatique (sauf un tubercule dans un cas de granulie). La majorité ne nous a pas présenté de lésions appréciables.

Une autre catégorie nous a montré des lésions variables de sclérose, généralement modérées : parfois cette sclérose se développe autour des canaux excréteurs. Il semblerait alors (et cette remarque s'applique à nos cas expérimentaux), qu'une partie des produits solubles (tuberculine ?) s'élimine par les voies d'excrétion de la glande, en provoquant l'inflammation.

(1) ANCELET, *Etude sur les maladies du pancréas*, 1864.

(2) MORACHE, *Bull. Soc. anat.*, Bordeaux, 1881.

Généralement, le début de sclérose ne fait qu'accentuer une disposition normale du tissu conjonctif, autour des vaisseaux, des canaux et des lobules.

Enfin la sclérose peut être beaucoup plus considérable et même envahir la presque totalité de la glande. Nous citerons des observations de ces différents types.

OBSERVATION n° 122 (1). — *Sclérose péri-artérielle et surtout péri-canaliculaire chez un tuberculeux pulmonaire.*

Homme de 32 ans, garçon d'hôtel, toussant depuis 3 mois (?) à son entrée, ayant fait deux séjours à Lariboisière et à la Pitié, présentant des signes d'excavation au sommet gauche, des râles humides et sonores généralisés. Albuminurie intense. Mort au bout de 8 jours.

AUTOPSIE. — Petite cavité au sommet gauche : granulie généralisée, remarquable aux poumons. Granulations hépatiques et rénales. Rien à l'intestin ni au péritoine. *Pancréas* plus dur qu'à l'état normal, surtout par places. Il présente superficiellement l'apparence d'une petite granulation miliaire.

Histologiquement : Gaine conjonctive considérable autour des vaisseaux et des canaux excréteurs : ceux-ci sont maintenus dilatés, par places, et sont même légèrement kystiques. Les ilots de Langerhans, assez peu abondants, sont également le centre d'une sclérose qui les dissocie et les entoure. Ces pôles de sclérose sont généralement indépendants. Par places, ils sont reliés l'un à l'autre par de fins tractus conjonctifs qui parfois dissocient quelques acini voisins. Ces tractus d'union sont parfois beaucoup plus considérables : la glande est alors segmentée en ilots de parenchyme glandulaire entourés d'une coque conjonctive. En un point, on observe, au milieu du tissu glandulaire, une masse ronde, altérée, ayant perdu toute structure en son centre, ne présentant aucun bacille, ni aucune forme cellulaire vraiment caractéristique.

Certains endroits montrent, entre les acini, une infiltration de cellules conjonctives. Sur aucun point de la coupe, on n'a pu déceler de bacilles de Koch.

OBSERVATION n° 88 (2).

Homme de 30 ans, tuberculeux pulmonaire.

Le pancréas est dur, sclérosé : on en prélève des fragments (n° 88).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — (Coloration : hématoxyne-éosine).

(1) Ces pièces nous ont été remises très obligeamment par notre collègue et ami LEVEN.

(2) Cette pièce et la suivante nous ont été remises par notre collègue et ami SICARD que nous remercions vivement.

A un faible grossissement, on voit des pôles roses, centres de sclérose, d'où partent des travées les reliant les uns aux autres.

Vaisseaux entourés d'une large zone de tissu conjonctif; de cette zone partent des ramifications scléreuses s'étendant entre les lobules. Les canaux pancréatiques sont également scléreux, mais moins que les vaisseaux. D'où l'aspect de *sclérose lobulaire à pôles vasculaires*.

A un fort grossissement, on voit beaucoup plus de tissu scléreux : il est fin, pénétrant lobules et acini. Les acini sont contenus dans de petites logettes conjonctives. Par places, l'acinus lui-même est dissocié : les éléments cellulaires sont désorientés. Chacun d'eux est enveloppé d'une légère trame fibreuse.

Enfin quelques points présentent un stade jeune, avec une infiltration interacineuse, et même intercellulaire, par de nombreuses cellules conjonctives.

L'observation suivante est intéressante en ce fait que la sclérose pancréatique était partielle (queue), du côté de la lésion tuberculeuse (rein gauche).

OBSERVATION.

Malade âgée, ayant succombé à du ramollissement cérébral. A peine, au poumon gauche, un vieux noyau tuberculeux. Mais le rein gauche, tout petit, est entièrement transformé en une caverne tuberculeuse : quelques granulations sur la coque.

Pancréas à peu près normal près de la tête. La queue de l'organe, partie située du côté du rein tuberculeux, est dure, bosselée, très scléreuse en un mot.

L'infection a dû se faire par contiguïté.

EXAMEN MICROSCOPIQUE.—Sclérose accentuée mais à la queue seulement.

OBSERVATION n° 124.

Homme ; tuberculeux pulmonaire : mal de Pott, abcès par congestion. Pancréas paraissant normal à l'œil nu.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — D'une façon générale, la *sclérose* est assez *accentuée* autour d'un certain nombre de lobules, elle pénètre plusieurs de ces lobules et dissocie les acini. Par endroits, elle dissocie même les acini, en désorientant les cellules glandulaires. Les canaux sont surtout le siège de la sclérose.

Les vaisseaux sont très dilatés : par places, légère infiltration hémorragique des espaces interacineux voisins et de plusieurs fentes conjonctives interlobulaires.

OBSERVATION n° 133.

Tuberculeux mort en décembre, salle St-Denis, 30 ans. Cavernes aux deux sommets. Mélanodermie.

Pancréas paraissant à peu près normal, légèrement induré.

Microscopiquement, sclérose péri-acineuse généralisée (petits tractus fins).

Il est à remarquer que les vaisseaux n'ont pas un développement exagéré de tissu conjonctif ; les canaux, au contraire, sont entourés d'une épaisse gangue conjonctive.

OBSERVATION (pièce due à l'obligeance de mon ami BRANCA).

Indien, peau bronzée. Tuberculoses chirurgicales multiples. Suppurations prolongées. Mort dans le marasme.

Pancréas paraissant à peu près normal à l'œil nu.

Histologiquement, les coupes provenant de différents points de la glande, sont remarquables par l'extrême abondance des ilots de Langerhans. Ceux-ci sont au nombre de 150 sur une petite coupe de 0 cent. 5 de côté.

Ils sont généralement dilatés, mais contenant un nombre très modéré d'éléments cellulaires ; plusieurs paraissent confluent ; d'autres se prolongent avec des fentes conjonctives qui sembleraient les continuer ; certaines cellules y sont disposées en boyaux, les autres rattachées par un pédicule à une travée, d'autres semblent sur le point de devenir indépendantes ; elles sont à protoplasma très clair (thionine), à noyau arrondi, difficiles à distinguer histologiquement d'un leucocyte.

Très légère sclérose interacineuse.

Canaux enflammés, surtout les gros, à infiltration leucocytaire, à épithélium proliféré ; les petits canaux ont une gangue conjonctive assez épaisse.

En résumé, très légère sclérose ; inflammation des canaux ; nombre inusité d'ilots de Langerhans.

Un très bel exemple de sclérose étendue du pancréas chez un tuberculeux, est le suivant, dont nous devons les pièces à l'obligeance de notre collègue et ami JOLLY.

OBSERVATION n° 106.

Tuberculeuse, 72 ans ; morte le 21 décembre.

AUTOPSIE. — Tuberculose du *poumon* droit. Cœur et artères athéromateux. Foie gras, petit. Calcul de cholestérine obstruant la vésicule. Nombreux petits calculs de cholestérine dans les ramifications intra-hépatiques.

Pancréas extrêmement dur et scléreux à la tête et surtout à la partie moyenne. — Queue beaucoup moins hypertrophiée, contenant encore une certaine quantité de parenchyme glandulaire.

Les sections faites par les parties cirrhotiques, montrent, en haut,

une coque mince, périphérique, de tissu glandulaire entourant en demi-cercle un axe scléreux, complètement transformé, présentant à peine quelques traces de lobulation glandulaire. Pas de dilatation kystique. Pas de calculs.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Cet examen a porté sur un fragment situé à la limite de la partie sclérosée et de la gaine glandulaire.

On distingue immédiatement sur les coupes ces deux portions.

1^o *Glande* assez mal conservée, présentant des acini dont les cellules, comme il arrive si souvent sur le cadavre, sont détachées des travées et rétractées vers le centre. Ces éléments prennent bien la coloration. Même en ce point, on voit de grosses travées de sclérose, dissociant la glande.

2^o L'axe central est, presque tout entier, constitué par des *travées fibreuses* qui isolent par places, des groupes de cellules glandulaires. Certaines de ces cellules présentent un aspect tout particulier. Elles ont un volume plus considérable qu'à l'état normal : le protoplasma est rejeté à la périphérie : le reste apparaît incolore, réfringent, rappelant les cellules adipeuses. On n'a pourtant pas affaire à de la graisse, et ce processus rappelle l'hydropisie de certaines cellules, mode de dégénérescence bien spécial sur lequel ont insisté RANVIER, CORNIL, etc.

Les cellules glandulaires persistantes présentent également un autre ordre d'altérations : elles s'essayent à une prolifération nucléaire, sans pouvoir diviser leur protoplasma. Il en résulte des cellules multi-nucléaires, sortes de cellules géantes, ne rappelant du reste en rien les cellules géantes tuberculeuses à couronne nucléaire périphérique.

Cette lésion est commune : nous l'avons rencontrée souvent au milieu des scléroses. Nous l'avons rencontrée de même en maint autre cas de sclérose expérimentale (tissu de cicatrice dans des plaies du foie, etc.). La distinction est d'autant plus nécessaire que nous avons observé (et ce cas est unique dans nos préparations histologiques de sclérose tuberculeuse du pancréas) une véritable *cellule géante tuberculeuse* au milieu de tissu de sclérose, donnant pour ainsi dire la signature de la lésion.

Les canaux glandulaires persistent, dilatés au milieu du tissu conjonctif.

Tout le reste est constitué par du tissu conjonctif adulte, avec une grande quantité de fibres, peu de cellules allongées, et extrêmement peu de leucocytes.

Quel est le mécanisme de cette sclérose ? peut-être n'est-il pas complètement simple. D'une part, en effet, la glande se défend, comme nous l'avons vu, contre les parasites vivants par ce processus. D'autre part, les bacilles morts, les produits solubles que l'on peut en extraire (ancienne tuberculine de Koch) déterminent la même lésion

de sclérose. Nous nous en sommes rendu compte par l'expérience directe, dont nous parlerons plus loin.

Il faut enfin, d'après nous, faire une part très sérieuse à l'élimination de tel ou tel poison par la glande. Cette hypothèse nous est suggérée par les lésions, surtout canaliculaires, que l'on rencontre souvent.

Enfin, peut être doit on incriminer largement les infections ascendantes. Car nous avons déjà vu que toute cause d'affaiblissement de la glande ou de l'organisme provoquait ces injections. Nous avons également vu que l'inoculation de la tête à la suite d'injections tuberculeuses donnait alors au cobaye une infection rapidement mortelle, coli-bacillaire. Nous avons remarqué la fréquence et parfois l'intensité des lésions canaliculaires. Enfin, nous avons vu parfois en ces cas, la sclérose du pancréas associée à la lithiase biliaire (n° 106).

Ces processus divers peuvent parfaitement se combiner. On se rend compte ainsi des topographies diverses des différentes cirrhoses tuberculeuses du pancréas.

La cirrhose est-elle une lésion propre à la tuberculose pancréatique ? Non certes. La sclérose tuberculeuse du poumon est bien connue et constitue le meilleur des processus curateurs (GRANCHER). La cirrhose tuberculeuse du foie a été décrite et réalisée expérimentalement par HANOT et GILBERT (1). Elle est généralement associée à d'autres lésions tuberculeuses. On la produit plus facilement chez le cobaye par infection aviaire, moins virulente.

En somme, la sclérose consécutive à la tuberculose ne survient que dans les cas où l'infection a pu être maîtrisée. Elle indique un processus de guérison ; non pas peut-être parce qu'elle détermine la victoire, mais parce qu'elle ne peut s'organiser qu'après la fin de la lutte.

Le pancréas, résistant mieux que toute autre glande à l'infection tuberculeuse, la cirrhose sera plus commune ici qu'ailleurs.

Nous parlerons plus loin des cas où cette cirrhose a pu déterminer des troubles physiologiques et nous nous appuierons sur nos expériences pour admettre la possibilité d'un diabète pancréatique tuberculeux.

(1) HANOT et GILBERT, *Soc. de biologie*, 1890-1892.

CHAPITRE III

Intoxications pancréatiques.

A. — Toxines.

a) **Tuberculine.** — A côté des effets de la tuberculose, nous devons étudier ceux produits par la tuberculine. Ce sera notre premier exemple de lésions pancréatiques attribuables à des toxines.

Nous avons étudié les effets de la tuberculine ancienne de Koch de deux façons : par injection glandulaire ou canaliculaire et par injection générale sous-cutanée.

Nous avons deux fois, et à des doses variables, injecté de la tuberculine dans la glande.

Expérience n° 114. — *Tuberculine, injection intra-glandulaire. — Chien sacrifié le 50^e jour. — Pancréas transformé en deux ficelles renflées par places. — Sclérose complète. — Régénération d'une partie de la glande.*

Chien jaune, muqueuses rouges, 12 kilogs. Le 19 octobre, injection de 1 centimètre cube de tuberculine venant de l'Institut Pasteur et qui nous a été très obligeamment remise par M. RENON. Nous diluons cette dose dans 15 centimètres cubes d'eau. Injection en différents points de la glande. Chien bien portant les jours suivants.

Le 28 novembre. — Urines ne réduisant pas la liqueur de Fehling. Injection sous-cutanée de 10 gouttes de tuberculine, diluée dans 10 centimètres cubes d'eau.

Le 8 décembre. — Chien parfaitement bien portant. Pas de sucre dans l'urine. On sacrifie l'animal.

AUTOPSIE. — Quelques adhérences très légères entre le *duodénum* et le foie. Le *pancréas* n'est absolument représenté que par deux petits prolongements durs, méconnaissables, représentant deux cordons renflés par places, surtout aux extrémités. Le segment horizontal a 10 centimètres de long à peine, le segment vertical en a 6.

En arrière, attenant au *duodénum*, à une place où il n'y avait aucun vestige de glande lors de l'opération, on trouve un bourgeonnement

pancréatique, de quelques centimètres : la glande en prolifération y présente des lobules énormes, gorgés de sucs, de consistance normale.

A la coupe, consistance du moignon de glande très dure, scléreuse, aux deux lobes. Le prolongement vertical contient une ou deux gouttes d'un liquide visqueux.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Deux points de la glande ont été coupés :

1° Un fragment de la *partie scléreuse* : il est représenté presque uniquement par un tissu conjonctif encore jeune. A peine 4 ou 5 cellules glandulaires apparaissent-elles dans un îlot, lui-même déchiqueté par les fibres et les cellules conjonctives. Ces cellules sont, du reste, en partie dégénérées.

Le tissu conjonctif est riche en cellules allongées. On voit aussi de gros éléments qui sont probablement des gros mononucléaires, chargés de pigment sanguin. On ne voit aucun polynucléaire. Sur certains points, on aperçoit des cellules accolées suivant leur longueur et qui paraissent constituer un nouveau vaisseau. Canalicules et vaisseaux paraissent très dilatés.

2° La *partie hypertrophiée* présente des lobules et acini complètement bourrés d'éléments cellulaires. Ceux-ci sont en prolifération active : un grand nombre présentent deux et même trois noyaux. Pas de mitose. Quelques canaux normaux, à cellules très nombreuses, dans cette partie hypertrophiée.

Le foie paraît extrêmement malade, les cellules étant dégénérées, ayant subi la transformation vacuolaire, etc.

Expérience n° 132. — *Très faible dose de tuberculine.* — Chien sacrifié après 35 jours. — *Pancréas mou : très peu altéré.*

Petit chien jaune à taches blanches. — Le 12 décembre, injection en une série de points d'une dilution de tuberculine ($1/4$ de c.c. dans 15 c.c. d'eau bouillie).

Le 17 décembre très légère réduction de la liqueur de Fehling. — Sacrifié le 16 janvier (au bout de 35 jours).

AUTOPSIE. — *Pancréas* paraissant peu altéré, *extrêmement mou*, sans consistance, il semblerait macroscopiquement avoir subi la transformation grasseuse. Il n'en est rien : l'acide osmique ne décèle même dans toute la glande que des traces de graisse.

Microscopiquement. — La glande est normale : les cellules des acini sont grosses, en bon état, prenant bien les colorations. Les espaces interacineux sont normaux.

Les canalicules pancréatiques ont une gangue conjonctive peut-être légèrement épaissie. De même des vaisseaux. Pas de sclérose interacineuse ni interlobulaire.

En résumé, pancréas très mou, microscopiquement normal, avec très légère sclérose canaliculaire. Dose trop faible pour produire des lésions plus avancées.

Expérience n° 111. — *Injection sous-cutanée de tuberculine ; très légère irritation proliférative de la glande.*

Petit chien noir ; le 24 septembre, injection de VIII gouttes tuberculine dans 1 centimètre cube d'eau ; le 25, injection de VIII gouttes tuberculine dans 1 centimètre cube d'eau ; 27 septembre, injection de VI gouttes tuberculine dans 1 centimètre cube d'eau ; 30 septembre, injection de X gouttes tuberculine dans 1 centimètre cube d'eau (le chien s'arrache le flanc droit au niveau de l'injection). Le 3 octobre, injection de XII gouttes tuberculine dans 3 centimètres cubes d'eau ; le 28, injection de 1/2 centimètre cube tuberculine dans 10 centimètres cubes d'eau ; le 28 novembre, injection de X gouttes tuberculine dans 10 centimètres cubes d'eau. L'animal a beaucoup maigri. Il est sacrifié le 5 décembre.

AUTOPSIE. — Tous les organes paraissent en bon état. — Pancréas mou, présentant à l'œil nu peu d'altérations.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Pancréas ne présentant pas de sclérose : acini contenant un très grand nombre de cellules (irritation faible, proliférative). Par places, cellules en dégénérescence trouble.

En résumé, le pancréas ne présente qu'un faible degré d'inflammation (prolifération cellulaire : dégénérescence trouble par places).

b) Toxine diphtérique. — Un autre exemple de l'action des toxines microbiennes nous sera fourni par celle de *la toxine diphtérique*.

Nous avons choisi cette toxine, comme étant de beaucoup la mieux connue. Elle a été, en effet, admirablement étudiée par Roux et YERSIN, et depuis, par une pléiade de bactériologistes. Sa composition, sans être bien connue, paraît assez semblable à elle-même. En tous cas, nous nous sommes servis, pour toutes nos expériences, d'une même provision que nous avait très aimablement remise M. RENON et qui venait de l'Institut Pasteur.

Nous avons, ici encore, employé, tantôt l'injection locale, tantôt l'injection générale, sous-cutanée.

L'injection intraglandulaire ou canaliculaire a été employée deux fois chez le chien, avec production de pancréatite hémorragique, une fois chez le lapin avec le même résultat.

Expérience n° 64. — *Injection intra-pancréatique de toxine diphtérique (II gouttes). — Pancréatite hémorragique : inondation péritonéale. — Mort après 3 jours.*

Petit chien noir à nez aplati. Le 24 septembre, laparotomie : le

duodénum et le pancréas étant attirés au dehors, injection en différents points de la glande, de 2 gouttes de toxine diphtérique diluées dans 5 centimètres cubes d'eau distillée stérile.

Le 27, injection sous-cutanée de 3 gouttes de toxine. Mort le 27 dans la nuit.

AUTOPSIE. — Le péritoine est rempli de sang : le grand épiploon, le mésentère, les anses intestinales sont rouges de sang. Caillots près du pancréas.

Pancréas rouge, avec une série d'hémorragies locales sous-capsulaires et intraparenchymateuses. Sur la surface de section, on observe une transformation d'une partie de la glande en un caillot rouge, conservant vaguement la forme lobulée du parenchyme. Il est très peu de points de la glande dont les lobules ne soient pas entourés au moins d'une auréole de sang. Ces lobules paraissent du reste rouges, très altérés.

Foie, altéré, congestionné ; ictère.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — A un faible grossissement, sur un fragment choisi pour présenter encore un peu de glande saine, on aperçoit, d'une part l'hématome se ramifiant, au loin, suivant les fentes interlobulaires très élargies, de l'autre le parenchyme glandulaire, pénétré par ces prolongements : les acini eux-mêmes sont séparés par l'infiltration sanguine.

L'hématome présente en son centre une accumulation de globules rouges. Aucun élément nucléaire n'apparaît. Les leucocytes semblent avoir émigré à la périphérie.

Cette périphérie montre des hématies beaucoup plus reconnaissables. Il y a, de plus, une grande quantité de lymphocytes. Le sang a dissocié les fibrilles conjonctives normales, en les écartant les unes des autres, en sorte qu'il paraît y en avoir un beaucoup plus grand nombre que dans les espaces interlobulaires normaux. Cet aspect n'est, d'après nous, qu'apparent. On voit les fibrilles dissociées former ainsi des losanges à contenu distendu par le sang. Autour de ces fibres, du côté de la glande, on aperçoit certaines cellules complètement dégénérées, à peine visibles, ne prenant plus la coloration. On aperçoit, enfin, encore dans l'hématome, de rares canaux glandulaires.

Les éléments nouveaux sont constitués par des leucocytes, des cellules conjonctives nouvelles à grands prolongements parfois anastomosés, très visibles surtout après coloration à la thionine. De nouveaux vaisseaux apparaissent constitués par l'accouplement parallèle de deux cellules conjonctives.

Ces éléments nouveaux ne sont qu'à la périphérie du caillot. Le centre en est totalement dépourvu. Ils rappellent absolument les formations décrites par M. CORNIL dans l'organisation du caillot thrombotique.

Les acini qui sont en bordure du caillot sont dégénérés : on y voit des granules de graisse et souvent une prolifération cellulaire inflam-

matoire. Ces acini présentent entre eux, un grand nombre de cellules conjonctives allongées, et quelques leucocytes.

Plus loin, on voit des acini à peu près normaux mais dont certains sont en dégénérescence graisseuse.

Enfin sur toute la glande, les vaisseaux sont extrêmement dilatés, leur pourtour présente une infiltration hémorragique.

En résumé : dilatation énorme des vaisseaux : infiltration hémorragique voisine. Par places, rupture vasculaire : gros hématomes. Dégénérescence cellulaire assez accentuée. Hémorrhagie intra-péritonéale.

Expérience n° 81. — *Injection intra-pancréatique de toxine diphtérique.*

— *Après deux jours, pancréatite hémorragique partielle.*

Chien noir et blanc, 13 kilogrammes. Le 11 octobre, infection dans le pancréas, en 4 points, de 10 centimètres cubes d'eau contenant 2 gouttes de toxine diphtérique. Mort deux jours après.

AUTOPSIE. — Péritoine plein de sang : il semble provenir de l'extrémité du lobe transversal.

L'épiploon présentait des taches de bougie, arrondies et blanches, à aspect gras (nécrose graisseuse) ?

Pancréas assez peu altéré du côté du duodénum. De plus en plus mollassé et sanguinolent jusqu'à l'extrémité transformée en caillot.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Semblable au précédent.

Expérience. — *Injection canaliculaire (lapin) de toxine diphtérique.* —

Après 5 jours. — Pancréatite hémorragique.

Lapin 2.300 grammes. Injection de toxine diphtérique : une goutte dans un centimètre cube de bouillon dans le canal de Wirsung dénudé près de l'intestin. Mort le 5^e jour (Ce lapin a présenté une survie appréciable (5 jours) par rapport à d'autres lapins de même poids ayant reçu en injection sanguine ou sous-cutanée la même dose de la même toxine).

AUTOPSIE. — Pancréas complètement méconnaissable, entièrement transformé en une masse de sang.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Les vaisseaux attirent d'abord l'attention. Vaso-dilatation colossale. Sur maint et maint points de la préparation, se trouvent des hémorragies plus ou moins étendues, autour des vaisseaux.

Les acini sont, les uns complètement nécrosés, ne prenant plus de coloration différentielle (noyau non colorable, protoplasma uniforme, comme vitrifié). Sur d'autres points, la nécrose est moins complète.

Entre les lobules, tissu nouveau, épais par places, riche en cellules conjonctives; à trame fibrillaire fine.

En résumé : Pancréatite hémorragique : éclatement des vaisseaux : nécroses vitreuses étendues.

Dans nos tentatives, peu nombreuses et peu prolongées d'intoxication par injection sous-cutanée de toxine diphtérique, nous avons obtenu un processus local beaucoup moins intense.

Expérience n° 61. — *Toxine diphtérique sous-cutanée. — Par places infiltration hémorrhagique. — Par places infiltration de leucocytes. — Prolifération des cellules glandulaires.*

Jeune chien blanc et brun.

Le 17 septembre, injection sous-cutanée de 3 gouttes de toxine diphtérique diluées dans 2 centimètres cubes d'eau distillée ; le 19 septembre, 4 gouttes. A partir du 20, l'animal est malade, ne mange plus, reste couché ; le 21 septembre, 3 gouttes : le 22, l'animal est très fatigué ; il vomit. Murt le 23, six jours après l'injection initiale.

AUTOPSIE. — Ictère. *Foie* très congestionné. Vésicule biliaire pleine d'une bile épaisse et noire. *Reins* congestionnés, malades ; les urines contiennent de l'albumine ; pas de sucre. *Capsules surrénales* très malades, rouges, congestionnées. *Pancréas* très malade, surtout au voisinage de l'intestin. Il est congestionné et présente par places de fines granulations superficielles.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — La glande paraît altérée de différentes manières. On observe, du côté des vaisseaux, une vaso-dilatation très considérable : les vaisseaux sont très larges et gonflés de globules rouges. Une transsudation d'hématies s'observe en un grand nombre de points dans les fentes interlobulaires et interacineuses voisines.

Les canalicules présentent, d'autre part, une remarquable prolifération de leurs cellules. Celles-ci présentent, parfois, plusieurs noyaux. Elles ont l'air de se bousculer, s'aplatissant réciproquement. Certaines font saillie très loin dans la lumière du canal et se pédiculisent.

Les acini glandulaires sont, eux aussi, en pleine activité ; leurs cellules prolifèrent. Là aussi, on a l'impression d'une bousculade de cellules par hyperproduction.

Les espaces interacineux paraissent normaux sur une grande étendue. Sur certains points, ils sont remplis, soit d'hématies exsudées, soit de leucocytes. L'aspect de la glande est, par endroits, totalement changé. Elle prend alors une apparence compacte : les espaces interacineux et interlobulaires étant comblés par ces cellules. La plupart de ces cellules ont l'aspect de leucocytes mononucléaires et de lymphocytes. Certaines cellules s'allongent et tendent à se modeler. On voit donc déjà une tendance à l'organisation, et déjà apparaît une substance intercellulaire à contours encore peu distincts : fibres conjonctives très jeunes.

Sur d'autres points, l'organisation du tissu conjonctif est plus avancée ; les cellules sont moins nombreuses ; celles qui restent se sont

allongées ; les fibres prenant mieux la couleur, se sont mieux délimitées.

En résumé : multiplication cellulaire intense des cellules glandulaires et canaliculaires. Par places, infiltration hémorragique et leucocytaire des espaces interlobulaires et interacineux.

Par places, les lésions sont plus anciennes ; elles montrent un allongement et une fixation des cellules conjonctives, la naissance de fibres conjonctives et un certain degré de digestion des hématies.

Expérience. — *Lapin.* — *Toxine diphtérique* (une goutte par injection sous-cutanée). — *Mort le 2^e jour.*

Pancréas paraissant médiocrement altéré. Acini normaux, cellules glandulaires normales. Canaux très légèrement irrités. En certains points, infiltration interacineuse par des leucocytes et des cellules conjonctives très jeunes. Vaisseaux très dilatés.

Expérience. — *Lapin.* — *Toxine diphtérique.* — 4 goutte.
— *Injection intra-veineuse.*

Mort en 3 jours. Pancréas altéré. Vaso-dilatation considérable. Acini remarquables par une prolifération des éléments cellulaires. Espaces interacineux infiltrés de débris épithéliaux amorphes. Par places, hyperleucocytose interacineuse. Canaux irrités, présentant des cellules en prolifération.

Si nous voulons résumer les lésions observées après intoxication par toxine diphtérique, nous voyons que : les injections locales qui n'agissent d'une façon spéciale que par une multiplication locale des doses, déterminent les lésions les plus intenses ; c'est-à-dire des pancréatites hémorragiques typiques, toute la glande était transformée en caillot, et l'animal mourut d'hémorragie péritonéale.

Les injections sanguines et sous-cutanées, qui n'agissent sur le pancréas que par une faible partie seulement de la dose employée, déterminent de faibles lésions : infiltration de leucocytes, et plus tard début d'organisation de la sclérose.

Ici encore, on a la gamme de lésions déjà observées. Doses considérables : pancréatites hémorragiques. Doses moindres : hyperleucocytose de la glande, puis tendances à la sclérose.

De ces cas expérimentaux, nous rapprocherons l'étude d'un pancréas provenant d'un enfant mort de diphtérie toxique :

OBSERVATION n° 148.

Enfant, 8 ans, diphtérie toxique. Mort.

Pancréas paraissant peu altéré à l'œil nu.

Au microscope, il frappe l'attention par une *prolifération cellulaire extrêmement considérable*.

Les canalicules et les gros canaux eux-mêmes présentent une prolifération très active de leurs cellules qui se tassent et se bousculent au point d'occuper, parfois, plusieurs rangs.

Les acini présentent, sur presque toute la glande, une semblable prolifération. Les cellules sont tassées les unes contre les autres, chaque acinus ayant ainsi plus du double du nombre de cellules normales; très fréquemment la prolifération est telle que le protoplasma ne s'est pas scindé et que l'on a des cellules à 2 ou 3 noyaux et même davantage. On a par places, de *véritables cellules géantes épithéliales*, faites au dépens des cellules acineuses en multiplication.

Les noyaux des cellules proliférées sont à peine entourés d'une mince couche protoplasmique. Ces cellules prennent l'aspect de celles qui composent les îlots de Langerhans.

On observe, en plusieurs endroits, des traînées de cellules proliférées, se continuant sans transition avec de véritables îlots de Langerhans, ce qui semblerait prouver que ceux-ci ne sont que les points de croissance de la glande. Les îlots de Langerhans sont un peu plus nombreux, et plus considérables qu'à l'ordinaire.

Par endroits, *léger début de sclérose* péricanaliculaire et périacineuse. Cette dernière succédant à une *infiltration de leucocytes interlobulaires et interacineuse* que l'on observe en quelques points.

B. — Diastases.

L'étude expérimentale de l'action des ferments sur les tissus vivants est à peine ébauchée. Il nous semble pourtant que leur rôle doit être étudié, au même titre que celui des toxines ou des poisons définis. Car le nombre des cas où leur présence et leur action se rencontrent, va, sans cesse, en augmentant, et il semble qu'il y ait là l'un des rouages les plus communs des actions vitales.

Malgré le mystère dont les ferments sont encore entourés quant à leur nature et leur composition, il semble que ces agents soient *spécifiques* puisque, par un mécanisme, pourtant analogue, d'hydratation ou d'oxydation, ils ne peuvent déterminer qu'une seule réaction,

toujours exothermique du reste. Il semble également qu'ils déterminent un dégagement de l'énergie accumulée, sans proportionnalité de doses, ou du moins avec une proportionnalité très faible, comme celle de l'amorce qui décompose un baril de poudre. Pourtant quelle que soit l'infime fraction constituée par le rapport entre la cause et l'effet, une dose double, triple de ferment ou d'amorce se caractérisera par un temps de réaction d'autant moindre. Nous verrons qu'au point de vue *lésions*, les grosses doses de ferments agissent comme les agents énergiques, les petites comme les agents faibles, et que cette vague proportionnalité se retrouve encore.

Donc, *spécificité, rapport infime entre la quantité du ferment et le dégagement exothermique d'énergie produit*. Telles sont les caractéristiques de l'action chimique des enzymes. Telles aussi celles de leur action pathologique.

Le problème pathologique est le suivant : à dose physiologique, les diastases n'agissent pas sur les tissus vivants. Pourquoi ?

Une exaltation de leur virulence, une augmentation de leur dose leur permettraient-elles d'agir sur ces tissus ?

Un affaiblissement des organes, une intoxication, une infection permettraient-ils aux doses normales d'agir sur ces tissus ?

Et tout d'abord, pourquoi les ferments physiologiques, dont une si faible quantité paraît suffisante pour les plus laborieuses digestions, n'agissent-ils pas sur les glandes, sur l'intestin ?

La question, ainsi posée, a reçu mainte interprétation. L'illustre CLAUDE BERNARD s'en est surtout occupé : il adopte, en partie, la théorie de l'action protectrice du mucus, également soutenue par BARLEY, SCHIFF et qui paraît contenir une part de vérité.

Il admet, également, une action protectrice de l'épithélium, théorie soutenue également par LUSSANA.

La théorie de PARWY, soutenue par WIRCHOW, explique la non-digestion de l'estomac par l'alcalinité du sang ; elle n'est applicable ni au pancréas ni au duodénum. Quoique généralement adoptée, elle doit être rejetée comme insuffisante.

En réalité, l'expérience la plus significative est celle de CLAUDE BERNARD, introduisant dans la fistule gastrique d'un chien, une oreil-

lette de lapin vivant et montrant qu'elle résiste à la digestion. Cette action vitale, propre, de résistance, est attribuable, en partie, à la non pénétration des cellules. De même, un tissu vivant, plongé dans une solution colorée, ne se laisse pénétrer qu'à peine : l'action est bien différente s'il est malade ou s'il est mort.

FERMI (*Arch. italiennes de Biologie*, 1895) a repris le problème : le suc gastrique est sans action sur les hyphomycètes, les blastomycètes qui s'y développent très bien. De même, la trypsine n'agit pas sur les schizomycètes, non plus que sur les amibes, *in vitro* ou dans l'intestin. Les cellules embryonnaires des plantes, les vers, les larves de mouches ne sont pas altérés. La trypsine stérilisée n'agit pas sur le cobaye en injection hypodermique, ni sur la grenouille. Elle est même détruite, comme lorsqu'on la triture avec des organes frais.

Pourtant, ALBERTONI, LANGENDORFF, BÉCHAMP et BALTUS ont tué des animaux très rapidement par injection intra-veineuse de pancréatine ; il s'agit probablement de mort par embolie.

LANGERHANS, DETTMER, HILDEBRAND, KOERTE, WILLIAMS, ayant abandonné dans le péritoine un morceau de pancréas frais, déterminèrent ainsi une inflammation diffuse. Peut-être n'était-il pas aseptique. En certains cas, ces auteurs ont obtenu de la nécrose graisseuse.

DETTMER, commence la dissociation : l'injection de trypsine dans le péritoine détermine une exsudation séro-hémorragique, et non une nécrose graisseuse.

FLEXNER, injecte, dans le péritoine, le ferment pancréatique des graisses (stéaptase) et reproduit expérimentalement, parfois, la nécrose graisseuse. Cliniquement il retrouve, dans des foyers de nécrose graisseuse, le ferment pancréatique spécial qui ne se trouve pas dans la graisse normale. Les cas humains de nécrose graisseuse au cours de pancréatites hémorragiques, cas rapportés par HILDEBRAND, PONFICK, BALSER, FITZ, CHIARI, etc., sont à rapprocher de ces expériences. Nous avons, de même, obtenu parfois expérimentalement ces nécroses graisseuses dans nos infections du pancréas.

En réalité, l'incertitude la plus grande règne quant à l'action pathologique des ferments : certains auteurs n'ont rien obtenu, d'autres ont obtenu, dans des conditions défectueuses (défaut d'asepsie) des

résultats contestables, et variables. La seule question des nécroses graisseuses, avec toutes ses incertitudes, paraît abordée nettement.

Nous pensons que la question de doses, ici comme ailleurs, est capitale, et que toute la gamme des lésions peut se rencontrer, suivant la virulence ou la dose du ferment.

Nous avons, dans ces derniers temps, repris entièrement le problème pathologique de l'action des enzymes. Nous ne donnons ici que quelques résultats, intéressant le pancréas. Mais nous avons fait en même temps, avec Mlle DEFLANDRE, des essais analogues pour un grand nombre de ferments et pour un grand nombre de glandes. Les résultats seront bientôt publiés. Ils paraissent déjà extrêmement intéressants.

Nous publierons, ici, seulement quelques mots sur la gamme des lésions obtenues avec la *papaïne*, à doses variables, en injections dans le canal de Wirsung.

La *papaïne* (trypsine végétale), se rapproche beaucoup d'un des ferments pancréatiques. Celle que nous avons employée paraît avoir une virulence considérable. Nous graduons ici son effet, uniquement par la dose employée. Mais, dans d'autres expériences, encore en cours, nous avons cherché à augmenter ou diminuer par différents moyens la virulence du ferment et nous avons, chaque fois, apprécié cette virulence par une digestion *in vitro*.

Expérience n° 163. — *Injection de papaïne (très forte dose). — Pancréatite hémorragique en 24 heures.*

Chienne jaune, 10 kilogs. Le 31 janvier, injection de *papaïne* (environ 0 gr. 20 diluée dans 30 centimètres cubes d'eau) dans le canal de Wirsung : une partie de la substance reste en suspension et n'est pas injectée.

On assiste, presque immédiatement, à des phénomènes réactionnels du côté de la glande : elle se congestionne ; pointillé hémorragique à la surface. Teinte inaccoutumée, difficile à décrire. On referme l'abdomen.

Le chien boit, mange un peu, se promène, est assez bien portant jusqu'au lendemain. Le lendemain matin, il reste couché, son corps est par instants agité de secousses, le ventre se ballonne. Mort à 1 heure, 25 heures après l'injection.

AUTOPSIE quelques minutes après. Péritoine entièrement rempli de sang, liquide jaillissant en jet après incision de la paroi, ayant imbibé tout l'épiploon, le petit bassin.

Pancréas. — La partie horizontale est complètement transformée en un caillot, ayant encore la lobulation superficielle de la glande. A la coupe, on ne reconnaît plus trace de glande : tout est rouge.

La partie verticale est, dans sa moitié supérieure, transformée en caillot : le reste est infiltré de sang dans les espaces interlobulaires ; à la section, quelques lobules seuls sont reconnaissables ; le reste est constitué par du sang coagulé.

Duodénum rempli de sang, seulement au-dessous de l'ampoule de Vater. Quelques taches graisseuses à la surface du pancréas.

Un ensemencement de sang, fait au milieu du pancréas vertical donne une culture de *coli* avec quelques grands bâtonnets à bouts carrés. L'urine recueillie dans la vessie ne contient pas de sucre.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE de ce cas montre des lésions extrêmement curieuses et complexes sur lesquelles nous reviendrons après étude plus approfondie.

La plus grande partie de la glande est remplie de sang. Ce sang est infiltré partout, entre les lobules, les acini, entre les cellules. On a, somme toute, les lésions histologiques de la pancréatite hémorragique, précédemment décrites.

La trame conjonctive est gonflée et présente à son intérieur une série de cryptes qui lui donnent l'aspect d'une coupe pinceautée. Cette lésion est plus spéciale encore et vraiment caractéristique au point où le tissu conjonctif normal est plus compact (vaisseaux, espaces interlobulaires, enveloppe de la glande, etc.).

Autour des vaisseaux surtout, le tissu conjonctif normal donne l'apparence d'énormes bandes de sclérose tellement épaisses que les scléroses péri-artérielles observées jusqu'à présent par nous, sont infimes par comparaison. Ce tissu paraît, du reste, extrêmement pauvre en cellules, comme un tissu conjonctif adulte. Il est pourtant inadmissible que cette sclérose se soit développée en un jour, inadmissible également qu'elle ait préexisté dans la glande reconnue normale lors de l'opération. On voit, du reste, le plus souvent, des alvéoles au sein du tissu conjonctif, vides, comme pinceautées. Il s'agit bien évidemment ici, non pas d'une sclérose nouvelle ou ancienne, mais d'un gonflement extraordinaire des fibres conjonctives normales. Les alvéoles sont probablement remplies d'un liquide qui les distend : il en résulte un épaissement atteignant plus de dix fois la valeur de la trame conjonctive préexistante.

Une preuve en est fournie par la lumière des artères qui parfois, est extrêmement réduite, à forme de sablier, le tissu conjonctif gonflé faisant hernie au milieu de chacune des faces et les deux bords étant accolés. Ce tissu conjonctif péri-artériel est, lui aussi, bourré d'alvéoles, distendues par un liquide. Il est extrêmement pauvre en cellules.

Un certain nombre de points représentent une infiltration de petites cellules rondes, n'ayant nullement l'apparence glandulaire, probablement une accumulation de lymphocytes.

En résumé : Glande infiltrée partout de sang : les acini et les cellules glandulaires ne sont, nulle part, reconnaissables. Par places, accumulation de cellules rondes, sous forme de petits nodules. Distension énorme et dissociation du tissu conjonctif normal qui paraît ainsi décuplé de volume et creusé d'alvéoles, surtout autour des vaisseaux.

Expérience n° 139. — *Papaïne (dose moyenne : injection canaliculaire) ; 5 jours.—Disparition d'une grande partie de la glande.—Infiltration de leucocytes.—Sclérose jeune.—Gonflement considérable des fibres conjonctives.*

Chienne caniche. Le 24 janvier, injection dans le canal de Wirsung de papaïne (environ 0,10, dans 15 cc. d'eau).

La glande apparaît aussitôt piquetée de points rouges : elle présente immédiatement les altérations que l'on voit d'habitude sur les glandes mal conservées. Ces lésions, difficiles à décrire, sont très nettes. Nous ne les avons pas observées avec d'autres injections.

On injecte également dans le foie 5 centimètres cubes de la solution par piqure intra-parenchymateuse.

La chienne est sacrifiée le 29 janvier (5^e jour).

AUTOPSIE. — Le pancréas est adhérent à l'épiploon. Il est *extraordinairement dur sur toute son étendue*.

Points hémorrhagiques vers le duodénum. Ganglions enflammés, rouges, gros au bord supérieur du pancréas.

Foie extrêmement mou, congestionné, ne se laissant même pas couper franchement au couteau, la partie injectée apparaît plus molle, granuleuse, altérée, avec un point blanc cicatriciel au niveau de la piqure. Pas de péritonite. Autres organes sains.

Traces de sucre appréciables dans l'urine de la vessie. Au milieu du pancréas, une culture prélevée donne du coli (infection ascendante).

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Le *pancréas* est extrêmement malade. On y retrouve les mêmes altérations que dans le cas précédent, mais en proportions différentes ; l'hémorrhagie glandulaire n'est plus marquée que par une légère infiltration d'hématies à une certaine distance des vaisseaux. Les fibres conjonctives sont très augmentées de largeur et sont distendues, probablement, par un liquide ; l'intérieur de ce tissu scléreux est tapissé d'aréoles vides.

En grand nombre, les cellules glandulaires ont subi la dégénérescence graisseuse. Elles sont remplacées par une infiltration très serrée de leucocytes (lymphocytes, polynucléaires en petit nombre, mononucléaires). Un grand nombre de cellules conjonctives nouvelles poussent des prolongements au loin ; entre elles apparaissent les fibres d'un tissu conjonctif nouveau. Sur plusieurs points, les cellules glandulaires subsistent. Elles sont en prolifération cellulaire et nucléaire ; on trouve un certain nombre d'entre elles à plusieurs noyaux. Les acini sont séparés par des cellules conjonctives.

Par places, formation beaucoup plus avancée de tissu conjonctif compact.

Foie. — Cellules très dégénérées; dégénérescence vasculaire et graisseuse considérable.

En résumé : Infiltration leucocytaire en voie d'organisation. Sclérose jeune intense. Gonflement aréolaire des faisceaux de fibres conjonctives anciennes.

Expériences nos 146 et 156. — *Papaïne, petite dose. — 20 jours. — Sclérose jeune étendue. — Disparition des cellules glandulaires. — Infiltration de leucocytes. — Gonflement des fibres conjonctives.*

Le 21 janvier, injection de papaïne (0,05 en solution et en suspension dans l'eau 20 cc.). L'injection est faite, partie dans le parenchyme au milieu des 2 lobes, partie dans le canal pancréatique.

On voit la digestion se faire sous les yeux; aspect gris, un peu vermoulu de la glande, piqueté fin hémorrhagique.

Au bout de 10 minutes, on resèque une partie de la glande ainsi transformée. On met une ligature sur la partie restante pour empêcher l'hémorrhagie. On rentre la glande et on referme le ventre.

Chien bien portant les jours suivants, maigrissant un peu, mangeant bien. Pas de sucre.

On sacrifie l'animal le 12 février.

AUTOPSIE. — Adhérences multiples du pancréas aux organes voisins, au foie, à l'intestin grêle.

Pancréas. — Tête très indurée, rétractée; partie verticale complètement indurée, adhérente au duodénum et au cæcum. Partie horizontale malade, mais indurée seulement par places; piqueté hémorrhagique.

On ne retrouve aucune trace de la ligature.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — 1^o Fragment enlevé sur l'animal vivant, dix minutes après l'injection (n^o 146). Vaso-dilatation assez intense: infiltration hémorrhagique autour des vaisseaux et à une certaine distance. Par places, dégénérescence aiguë des cellules qui ne se colorent pas; d'autres présentent des vacuoles.

En un endroit le tissu conjonctif est distendu et présente l'aspect aréolaire déjà décrit. Ce phénomène se manifeste donc très rapidement.

2^o Pièces après 22 jours (n^o 156).

Sclérose assez avancée par places; sclérose au début en d'autres points. Disparition complète des cellules glandulaires. Accumulation de leucocytes, qui se disposent parfois en véritables tubercules. Gonflement énorme du tissu conjonctif qui occupe une étendue considérable, se colore en bleu très clair par la thionine et paraît contenir dans son intérieur, des aréoles pleines de liquide.

En résumé la papaïne à haute dose produit une pancréatite hé-

morrhagique extrêmement intense, tout à fait comparable à certains cas cliniques observés chez l'homme avec transformation complète de la glande en caillots, et inondation péritonéale. A doses plus faibles, au bout de cinq jours, on a un commencement d'organisation de la sclérose. Après 22 jours : sclérose plus adulte.

Au point de vue histologique, nous insistons sur les lésions de fragmentation des hématies, sur le gonflement et la vacuolisation des travées conjonctives, phénomène histologique très curieux que nous nous proposons d'approfondir (1).

La glande qui résiste au ferment normal, par sa non perméabilité, ne résiste plus à des doses de beaucoup supérieures. Son immunité est acquise, par l'habitude et l'hérédité, contre les doses physiologiques habituelles. Mais si l'activité du ferment augmente par suite de raisons encore mal précisées, ou si l'on introduit une dose beaucoup plus forte, les cellules insensibles aux doses normales sont, alors, très rapidement démolies, avec des phénomènes d'hydratation et d'histolyse très curieux et très particuliers.

Nous verrons, à propos d'autres infections ou intoxications que la glande affaiblie n'est plus en état de résister à la dose physiologique de ferment, et que l'autodigestion qui s'ensuit rend compte de certaines lésions observées.

C. — Poisons définis.

α) **Phosphore.** — Nous avons étudié le pancréas d'un chien, au cours d'une intoxication aiguë par l'huile phosphorée ; le pancréas de deux lapins le 1^{er} au cours d'une intoxication aiguë (2 jours), le 2^e au cours d'une intoxication chronique qui s'est prolongée plusieurs mois. Cette dernière pièce nous a été donnée par MM. ROGER et JOSUÉ. Je saisis cette occasion de remercier ici M. Roger, dont j'ai été trop peu de temps l'élève, et qui s'est toujours montré pour moi plein de bienveillance. Je remercie également mon camarade et ami Josué qui m'a souvent procuré des cultures et des pièces intéressantes.

(1) L'injection de *trypsine* (0 gr. 10) nous a donné un cas (n° 161) de belle sclérose atrophique au bout de neuf jours seulement.

Expérience n° 141. — *Intoxication phosphorée. — Dégénérescence graisseuse au début. — Hyperproduction cellulaire.*

Chien petit, 8 kilogs. Le 25 janvier, injection de 1 centimètre cube d'une solution d'huile phosphorée à 1/100. L'animal est très abattu les jours suivants, ne mange pas, reste couché. Urine ictérique. Le 30 janvier, injection de 1/2 centimètre cube. Le 31, urines ictériques; l'animal ne peut se tenir debout. On le sacrifie.

AUTOPSIE. — *Foie* un peu gras, mais lésions, somme toute, médiocrement avancées. *Pancréas* un peu congestionné, paraissant normal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Pancréas*: dégénérescence graisseuse de médiocre intensité dans les cellules glandulaires. Par places, cellules prenant très mal la coloration, débris cellulaires considérables, hyperproduction de cellules en certains acini.

Expérience n° 118. — *Intoxication phosphorée (lapin). — 2 jours. — Hyperproduction cellulaire énorme.*

Lapin 2.300. Injection de 1/2 centimètre cube d'huile phosphorée. Mort en 48 heures, foie complètement dégénéré, gras. Pancréas paraissant peu altéré.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — *Foie*: dégénérescence graisseuse extrêmement avancée.

Reins également. *Pancréas* ne présentant pas de graisse. *Prolifération cellulaire extrêmement intense*. Chaque acinus contient une grande quantité de cellules ou tout au moins de noyaux. De même des cellules canaliculaires, bousculées, tassées par prolifération. Cette lésion est la plus frappante que nous ayons vu dans ce genre.

Les îlots de Langerhans présentent une semblable multiplication cellulaire.

Expérience n° 138. — *Lapin intoxiqué chroniquement pendant plusieurs mois.*

Pancréas, prolifération cellulaire et nucléaire très intense beaucoup moins cependant que dans le cas précédent (118). Pas de dégénérescence graisseuse.

β) **Alcool naphtolé.** — Nous avons employé les injections d'alcool naphtolé pour déposer dans la glande une poudre fine, irritante, difficilement soluble, et par conséquent ayant une action prolongée.

Notre maître, M. BOUCHARD, avait déjà employé ce corps en injection intra-veineuse dans le système porte et avait ainsi déterminé des scléroses hépatiques.

Expérience n° 62. — *Injection d'alcool naphtolé en plusieurs points du pancréas.* — *Diabète.* — *Maux perforants plantaires.* — *Chien sacrifié après 77 jours.* — *Sclérose.* — *Grande quantité de glande conservée.*

Chien braque à taches de feu. Le 8 juillet, injection par piqûre d'une solution saturée d'alcool naphtolé. La glande devient immédiatement rouge au point d'injection. On peut ainsi se rendre compte du territoire injecté. On multiplie les piqûres jusqu'à ce que la glande entière présente une coloration rouge.

Le lendemain traces de sucre. Cette glycosurie disparaît. L'animal est abandonné à lui-même pendant les vacances. Il est retrouvé, mangeant et buvant beaucoup, très amaigri. Il urine plus d'un litre par jour. Cette urine contient le 9 septembre 7 grammes de sucre par litre.

Le 15 septembre, l'animal mange énormément, boit beaucoup, urine de même. Il est extrêmement maigre, tremble sur ses pattes, peut difficilement se tenir debout. Les doigts des pattes présentent 3 maux perforants, de forme ronde, légèrement ovale, creusés en cratère à leur centre. Un de ces maux est creusé jusqu'à l'os qui est ainsi dénudé. Absence de réflexes.

Le 18, l'animal marche un peu mieux : le sucre n'existe qu'à l'état de traces. Le 22, sucre, 36 gr. 8 par litre. Animal très faible, extrêmement amaigri. On le sacrifie le 23.

AUTOPSIE. — *Pancréas* transformé en une masse scléreuse, tenant d'une part aux adhérences épiploïques de la cicatrice, de l'autre aux anses intestinales et au *foie*. Les deux lobes pancréatiques émergent de cette masse sclérosée centrale. Ils sont également scléreux, mais en moindre proportion vers les extrémités. Les autres organes sont tout à fait normaux.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Sur de larges coupes, on reconnaît à un faible grossissement de larges bandes de sclérose qui traversent la préparation, se divisent et se subdivisent autour des lobules et des acini. Les cellules pancréatiques apparaissent normales, bien colorées, même dans les îlots bordés par la sclérose adulte.

En résumé, sclérose assez considérable, sans distribution anatomique nette, le reste de la glande paraît en bon état.

Nous avons commencé l'étude d'une série d'autres intoxications : morphine (voir obs. clinique, n° 144) ; atropine, alcool, plomb, mercure. Les résultats seront publiés ultérieurement.

DEUXIEME PARTIE

ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES PANCRÉATITES.

De la série expérimentale que nous avons étudiée se dégage ce fait : l'infection du pancréas réalise différentes lésions, caractérisées par des types cliniques et anatomiques bien spéciaux. Ces types divers relèvent de plusieurs facteurs, en tête desquels se trouvent, d'une part la variété et la virulence du micro-organisme causal, d'autre part le mode de défense générale et locale de l'organisme.

1° Une infection suraiguë détermine une *pancréatite hémorrhagique*, évoluant en quelques heures ou quelques jours.

2° Une infection moins virulente permet à la glande d'ébaucher la défense. Cette défense retarde parfois très longtemps l'éclosion d'accidents terminaux ; elle ne triomphe pourtant point : nous avons affaire dans ce cas, à la *pancréatite suppurée*, aux *abcès du pancréas*, et aussi suivant la flore, suivant les lésions consécutives des vaisseaux ou des nerfs, à la *gangrène du pancréas*.

3° Enfin, une infection qui, dès le début, est moins virulente, ou qui, par une défense énergique de l'organe, perd de sa virulence initiale, se trouve, pendant longtemps encore, aux prises avec la réaction glandulaire et extra-glandulaire. A la longue, l'organisme triomphe : les agents infectieux disparaissent. Mais c'est au prix de sacrifices, considérables parfois : les éléments glandulaires, compliqués et fragiles, n'ont pu lutter. Le tissu conjonctif, peu délicat, a pris sa place ; il a défendu l'organisme, en achevant de tuer la glande, et, de cette lutte résulte un tissu de cicatrice, lésion qui, par elle-même, peut causer des troubles bien longtemps après l'infection. Le tissu conjonctif a pu sauver l'organisme, mais il le tue d'autre part, puis-

qu'il prend la place d'une glande indispensable à la vie : telles sont les lésions de *sclérose du pancréas* plus ou moins complètes, scléroses évoluant lentement et d'autant plus intéressantes que, d'elles relèvent, au moins, certains cas de diabète.

La *pancréatite hémorragique*, lorsqu'elle tue, ce qui est la règle, tue en quelques heures ou quelques jours.

La *pancréatite suppurée*, lorsqu'elle tue, ce qui arrive, tue en plusieurs semaines, ou plusieurs mois.

La *sclérose du pancréas*, lorsqu'elle tue, tue en plusieurs années par un mécanisme indirect, par amputation physiologique d'une glande indispensable, et dans ce cas, le malade meurt, mais il meurt guéri de son infection.

Nous avons là un exemple de plus de ces innombrables défenses organiques qui sont généralement utiles, mais qui, toujours irraisonnées, tombent parfois à faux. De même, les calculs, pancréatiques ou surtout biliaires, qui défendent l'organisme en emmurant des microbes canaliculaires, peuvent le tuer par l'obstruction de ces mêmes canaux et par les troubles consécutifs. Le malade dont la défense a triomphé, meurt de cette défense.

Nous n'avons jusqu'ici parlé que des micro-organismes. C'est que la défense contre les intoxications paraît se faire par un processus identique. Comment l'accumulation de leucocytes, la sclérose ultérieure défendent-elles contre les toxines, contre les diastases, contre les poisons minéraux ? Peut-être n'avons-nous même pas à rechercher le pourquoi de ces choses :

A des excitations physiologiques d'ordre tout différent, mécaniques, chimiques, électriques etc., un muscle, un nerf, une glande réagissent d'une façon unique. Le nerf optique impressionné par la lumière, la chaleur, le choc, l'électricité donne un même ordre d'impressions.

Le muscle, par un choc mécanique, par un courant électrique etc., se contracte de même.

De même la défense contre l'infection, née probablement au début d'un hasard individuel, fixée par sélection, conservée par hérédité, faisant, à la fin, partie du tout physiologique qui constitue l'organisme, réagit à des attaques diverses par un même processus :

Le pancréas fait ses hémorrhagies, en réponse à une foule d'excitations. Les cellules fixes et les leucocytes prolifèrent et accourent, qu'il y ait ou non des corps figurés à englober. Le tissu conjonctif s'organise, qu'on ait affaire à des microbes, à des toxines, à des produits chimiques définis, à des néoplasmes.

L'échelle des lésions que nous avons donnée, sera donc toujours la même : nous avons les hémorrhagies sans microbes, le pus sans microbes ; la sclérose sans microbes. Mais toujours, la réaction est proportionnelle à l'excitation.

Nous devons donc élargir beaucoup notre conception pathogénique et, quelle que soit la *cause* d'excitation, nous préoccuper surtout de sa *grandeur*.

C'est dans ce but que, synthétiquement pour ainsi dire, nous étudierons chacun des groupes énumérés, en comparant aux enseignements cliniques, les résultats expérimentaux déjà mentionnés.

CHAPITRE PREMIER

Pancréatites hémorrhagiques.

§ 1. — Pathogénie.

Les hémorrhagies du pancréas surviennent dans des conditions fort différentes : tantôt à la suite d'un traumatisme de l'abdomen (coup de pied de cheval etc.), tantôt au cours d'une intoxication (sublimé, morphine), tantôt enfin et surtout par l'effet d'une infection suraiguë du pancréas, qui n'a généralement pas le temps d'évoluer vers la gangrène ou la suppuration.

Doit-on séparer ces cas, éliminer, par exemple, de notre sujet les hémorrhagies traumatiques ? Faire, comme les auteurs, un chapitre distinct pour les apoplexies du pancréas ?

Nous ne le pensons pas.

En effet le pancréas doit, à ses fonctions physiologiques d'avoir une sécrétion digestive : le seul fait d'une infériorité transitoire de ses cellules l'expose donc à se digérer lui-même : car leur seule vitalité les protège.

Le pancréas doit, d'autre part, à sa situation anatomique, d'avoir un canal plongeant en plein duodénum, mal défendu contre les micro-organismes intestinaux, sinon par la chasse automatique effectuée par la sécrétion et par son pouvoir bactéricide et digérant. Dans une glande lésée, les infections secondaires seront donc extrêmement rapides.

Il en résulte que toute cause d'affaiblissement de la glande l'exposera à être digérée et infectée. La glande porte en elle-même ses causes d'intoxication et d'infection.

On comprend donc que, quelle que soit la lésion primitive d'amorce, le processus pathologique continuera de lui-même et avec des caractères sensiblement identiques.

A côté des phénomènes propres aux circonstances causales (traumatisme, intoxication, infection), nous aurons donc toujours des phénomènes communs et constants qui déterminent l'entité morbide : la pancréatite traumatique elle-même devient rapidement toxique et infectieuse. Nous réunirons donc, dans une même étude, des variétés morbides, bien différentes au point de vue pathogénique, mais qui se rapprochent bientôt par des complications fermentatives et infectieuses inévitables.

A. — Pancréatites traumatiques. — Sauf les cas rares de mort rapide par hémorrhagie, cas uniquement chirurgicaux et dont nous ne parlerons pas, les traumatismes déterminent en général des lésions plus ou moins tardives, s'effectuant en plusieurs temps :

Telle l'observation de NEWTON PITT et JACOBSON (1) :

Coup de pied dans l'abdomen en 1886. Depuis, plusieurs accès de douleurs abdominales. En 1889, ictère. Douleur vive, vomissements.

(1) NEWTON PITT et JACOBSON, *Lancet*, 1891.

Ponction exploratrice, liquide verdâtre albumineux sans bile. Laparotomie. Guérison.

Telle aussi l'observation de LITTLEWOOD (1) :

Coup de pied de cheval dans l'abdomen. Il se développe, en 13 jours, une tuméfaction dont on retire du sang par ponction. Laparotomie au bout de 20 jours. Poche ouverte et suturée à la paroi abdominale, guérison. (Le liquide renfermait sérum albumine, trypsine, amylopsine, stéapsine, ferment faisant cailler le lait).

Telles aussi les deux observations de LLOYD (2).

1^o Coup de genou dans le ventre : ponction exploratrice (sang en partie digéré). Laparotomie. Guérison (le liquide avait la réaction du suc pancréatique).

2^o Homme de 20 ans renversé dans une rixe. Quelques jours après, douleurs épigastriques. Formation au bout de 3 mois, d'une tumeur arrondie. Ponction, liquide brun sombre se reproduisant en deux jours. Laparotomie. Mort en quelques heures : la tumeur est reconnue pour un hématome enkysté d'une capacité de deux litres.

Citons encore l'observation de SWAIN (3) : après une course, hématome pancréatique. Laparotomie, guérison.

Cette évolution des hématomes en plusieurs jours, mois ou années, par poussées successives, la présence de ferments digestifs dans la poche, et l'altération du sang indiquent bien les multiples processus qui suivent la lésion initiale et lui donnent un caractère particulier.

Se rapprochant des hématomes mécaniques sont les hématomes survenus au cours d'une maladie du cœur, des poumons, ou du foie (FRIEDREICH) (4) qui détermine une stase prolongée dans le système veineux, augmente la pression dans les vaisseaux pancréatiques, facilement altérables et déjà malades.

Généralement ces hémorrhagies, petites, passent inaperçues et constituent des trouvailles d'autopsie.

Expérimentalement, LÉPINE (5) a vu, chez le chien, l'injection de pou-

(1) LITTLEWOOD, *Lancet*, 1892.

(2) LLOYD, *Brit. med. Journ.*, 1892.

(3) SWAIN, *Brit. med. Journ.*, 1893.

(4) FRIEDREICH, *Ziemssen's Handb.*

(5) LÉPINE, *Lyon médical*, 1892.

dre de lycopode dans le bout périphérique de l'artère pancréatique principale, suivie en très peu d'heures, d'un infarctus hémorrhagique et de la mort.

Dans ces cas encore, la stase veineuse n'est qu'une cause occasionnelle, déterminant l'altération, puis l'éclatement des vaisseaux : alors survient l'action consécutive des ferments pancréatiques et de l'infection ascendante.

B. Pancréatite hémorrhagique toxique. — A côté des hématomes mécaniques, les hématomes toxiques.

Mercur. — Un des cas les plus nets est celui de SEITZ (1) :

Un jeune homme de bonne santé, au cours d'un traitement anti-syphilitique (pilules de sublimé) se plaint, brusquement, de violentes douleurs épigastriques. Son pouls devient imperceptible, la température tombe à 35°. En 6 heures, le malade succombe.

AUTOPSIE. — Le péritoine contient deux litres de sang liquide. Il n'existait pas d'hémorrhagie dans le tissu même du pancréas.

Nous devons, en mentionnant ce cas, faire des réserves sur sa signification. On peut incriminer le mercure, mais on doit faire une part aux lésions possibles d'artérite syphilitique. Beaucoup plus probant est le cas de SCHMACKPFEFFER, rapporté par FRIEDREICH :

Il s'agit d'une femme syphilitique qui, au cours du traitement mercuriel, éprouve de la salivation abondante : le ptyalisme diminue, alors que la malade est prise de douleurs fixes et profondes à l'épigastre, et d'une diarrhée allant jusqu'à 30 selles par jour. La diarrhée cesse brusquement pendant la nuit, les deux parotides gonflent et la malade meurt.

AUTOPSIE. — Pancréas tuméfié, rouge, dur, sanguinolent à la coupe.

Les phénomènes observés du côté des gencives, le ptyalisme, le gonflement des glandes salivaires, la diarrhée, donnent à ce cas l'allure complète d'une intoxication par le mercure.

Expérimentalement, ARNOZAN et VAILLARD (2) ont essayé sans succès, sur des lapins, les intoxications par le sublimé.

Morphine. — On a signalé des cas de pancréatite hémorrhagique

(1) SEITZ., *Zeitsch. f. klin. med.*, XX.

(2) ARNOZAN et VAILLARD, *Bull. Soc. anat. Bordeaux*, 1883.

consécutifs à des empoisonnements par la morphine. Nous en avons, tout récemment, observé un cas :

Homme 52 ans, couché salle St-Denis, n° 42, emphysémateux. albuminurique, attaques d'asthme subintrantes. Morphinomane. A propos de plusieurs accès d'asthme, il arrive à prendre une série de piqûres clandestines. Il en prend environ une par heure, pendant plusieurs jours. Mort le 30 janvier.

AUTOPSIE. — Emphysème, quelques noyaux tuberculeux anciens. Insuffisance tricuspidiennne. Reins très malades.

Pancréatite hémorragique : le pancréas extrêmement malade est rouge de sang : il s'écoule à la coupe une sérosité sanguinolente. Pas d'hématome péritonéal.

EXAMEN HISTOLOGIQUE (n° 144). — Glande extrêmement altérée, à peine reconnaissable, assez mal conservée du reste : infiltration sanguine sur toute la coupe. On ne reconnaît les acini que sur les bords, encore sont-ils extrêmement dégénérés. Globules blancs abondants au pourtour de l'hémorrhagie et entre les acini restants.

Expérimentalement, on est arrivé, par un certain nombre de corps chimiques, à reproduire des pancréatites hémorragiques :

Chlorure de zinc. — THIÉROLOIX cite l'exemple suivant, terminé par la mort subite comme le sont certains cas cliniques :

« Des chiens auxquels nous injections quelques gouttes de chlorure de zinc délirèrent dans le canal de Wirsung moururent de la façon suivante : ils sortaient généralement de leur sommeil chloroformique, geignaient sans cesse, tentaient de se lever, puis, tout à coup tombaient morts. A l'autopsie, le pancréas n'était plus représenté que par un caillot noirâtre. Il avait totalement éclaté. La dissection montrait une oblitération complètes des gros vaisseaux qui accompagnent le canal de Wirsung ».

Tous les agents chimiques violents ne déterminent pas de lésions analogues : nous n'avons pas obtenu de pancréatites hémorragiques par injection intraglandulaire ou intracanaliculaire d'alcool ni d'alcool naphtolé.

HLAVA (1) dit avoir, de même, employé sans résultat le *perchlorure de fer* et le *nitrate d'argent*.

On ne peut invoquer la coagulation du sang par ces agents car les acides, eux aussi, sont des coagulants énergiques. Ils créent néanmoins des pancréatites hémorragiques.

(1) HLAVA, Comm. au congrès de Moscou, *Gaz. heb. méd. et chir.*, 1897.

Acide chlorhydrique. — HLAVA, dans le but d'étayer une théorie personnelle sur la cause de ces pancréatites, a injecté, d'une part du suc gastrique acide contenant 2 et 4 pour 1000 d'HCl, d'autre part, de l'acide chlorhydrique à 2, 3, 6 pour 1000. Dans ces deux cas, il obtint une infiltration hémorragique du pancréas, et des nécroses adipeuses très étendues, autour du même organe, dans le tissu adipeux de l'épiploon et dans celui du mésentère.

On n'observe aucune de ces lésions après les injections de suc gastrique neutralisé, pas plus qu'après les injections du mélange des acides butyrique, lactique et acétique (1,5 de chaque pour 1000).

HLAVA en déduit une théorie très spéciale où la cause de la pancréatite hémorragique est attribuée au reflux du suc gastrique acide dans le canal de Wirsung. Ce serait l'acide chlorhydrique de l'estomac qui déterminerait la pancréatite hémorragique.

Sans retenir l'explication, nous retiendrons l'expérience, comme une preuve de l'effet toxique dans la genèse des pancréatites hémorragiques.

C. — Pancréatite hémorragique diastasique. — *Ferments (papaïne).* — L'étude des agents si particuliers qu'on appelle *ferments*, sans soupçonner, en rien, ni leur structure ni leur mode d'action, doit prendre place ici. Nous avons vu déjà que par l'injection dans le canal de Wirsung, de *papaïne* (ferment que nous avons pris pour type de notre étude) nous avons pu reproduire une magnifique pancréatite hémorragique, ayant tué notre chien au bout de 26 heures, par inondation sanguine du péritoine.

Le pancréas était complètement transformé en un caillot : on entrevoyait à peine la forme des lobules : la section montrait, dans toute l'épaisseur, une masse de sang. L'extrémité horizontale de l'organe présentait seule quelques lobules infiltrés de sang, mais encore reconnaissables.

Ce que nous avons pu réaliser avec la *papaïne*, on pourrait probablement le réaliser avec la *trypsine* même. Nous avons dû injecter une certaine quantité de ferment. Peut-être une hypersécrétion de *trypsine*, la sécrétion d'une *trypsine* plus active rendent-elles compte de certains cas cliniques ?

D. — **Pancréatite hémorrhagique toxinique.** — D'autres agents chimiques, se rapprochant beaucoup des ferments, en tous cas aussi peu connus qu'eux, les toxines peuvent donner naissance aux pancréatites hémorrhagiques.

Nous rappellerons, notamment, les résultats obtenus par nous avec la *toxine diphtérique* (Voir 1^{re} partie, ch. III).

Ces hémorrhagies ne s'observent guère spontanément après injection sous-cutanée ou vasculaire de la toxine. Les bactériologistes qui se sont occupés si passionnément de cette toxine, depuis le magnifique travail de ROUX et YERSIN, n'ont rien signalé du côté du pancréas. Les hémorrhagies s'observent surtout du côté des glandes surrénales, puis de l'intestin.

Par l'injection de quelques gouttes de toxine sous la peau de chiens, nous obtenions la mort de nos animaux en 3 ou 4 jours. Le pancréas paraissait malade, mais sans phénomènes très appréciables d'hémorrhagies. Pourtant, au microscope, on observait, parfois, des lésions de nécrose assez avancées par places, parfois aussi une rapide multiplication cellulaire dans les acini et les canaux, et surtout une vaso-dilatation énorme, avec rupture et présence de petits points hémorrhagiques disséminés dans la glande.

Si nous substituons à l'injection sous-cutanée, l'injection locale, dans le pancréas même (ce qui revient en somme, à multiplier localement la dose) nous obtenons alors la reproduction rapide (3 à 5 jours) et complète de la pancréatite hémorrhagique, et parfois une véritable inondation sanguine du péritoine, le chien n'ayant pas comme l'homme, au-devant de son pancréas, une arrière-cavité des épiploons qui collecte et enkyste l'hémorrhagie,

En rapprochant ces faits des lésions vasculaires et de l'énorme vaso-dilatation observées après injection sous-cutanée, nous pouvons penser que le mécanisme de la rupture vasculaire se fait par ces lésions et cette dilatation.

Ce que nous avons réalisé avec la toxine diphtérique, poison bien étudié, comparable à lui-même, nous l'eussions obtenu probablement aussi avec d'autres toxines. Il est, pour nous, hors de doute que le coli-bacille qui produit des pancréatites hémorrhagiques, à la

vérité discrètes, agit par les substances qu'il sécrète, mais qui ne sont encore que bien vaguement connues.

Probablement aussi, les toxines du streptocoque, cet agent si commun d'hémorrhagies, en produiraient elles aussi.

Pourtant toutes les toxines ne produisent pas ces lésions, même les plus vaso-dilatatrices : telle la tuberculine essayée par nous.

E. — Pancréatites hémorrhagiques infectieuses. — Enfin les infections, générales ou locales, produisent des lésions analogues, et l'on peut dire, qu'au point de vue clinique, les cas d'hémorrhagies d'origine infectieuse sont, de beaucoup, les plus fréquents. Cette infection est ou canaliculaire ascendante, ou générale (sanguine ou lymphatique).

Dès 1894, dans un travail fait avec M. CHARRIN (1), nous avons obtenu, avec le bacille pyocyanique et le coli-bacille des pancréatites plus ou moins aiguës, les unes hémorrhagiques, les autres suppurées.

J'ai repris, depuis, cette question, au point de vue histologique : le coli-bacille est, en effet, particulièrement intéressant, parce qu'on peut reproduire, avec lui, les différentes étapes de l'infection pancréatique : c'est ainsi que, virulent, il produit des pancréatites hémorrhagiques, toujours modérées il est vrai, sans grandes inondations péritonéales : moins virulent il produit des pancréatites suppurées ; peu virulent, des scléroses.

Nous avons insisté sur ces particularités, et relaté nos expériences (Voir I^{re} partie, ch. I), nous n'y revenons pas.

Notons pourtant que les hémorrhagies pancréatiques sont, alors, toujours discrètes, localisées : il s'agit, le plus souvent, d'une infiltration de la glande par une sérosité sanguinolente, avec quelques caillots au sein du parenchyme.

Nombre de cas cliniques présentent, d'ailleurs, le même facies.

HLAVA (2) a publié, il y a quelques mois, des expériences analogues. Dans deux expériences, il a injecté dans le canal de Wirsung une culture de coli-bacille, en liant ensuite le canal. Dans les deux cas,

(1) CHARRIN et CARNOT, *Bull. Soc. Biologie*, 1894.

(2) HLAVA, *Congrès de Moscou et Gaz. hebdomadaire de médecine et de chirurgie*, 1897.

survint une inflammation, par places, hémorrhagique ; dans un cas même, des nécroses adipeuses, bien que rares, autour du pancréas.

D'après des expériences en cours, HLAVA relate que jusqu'à présent, le bacille de l'acide lactique, le bacille lactique acrogène, les staphylocoques blanc, doré, le streptocoque, le pneumo-bacille ne lui ont donné aucun résultat positif.

Pour HLAVA, l'infection microbienne est secondaire, en clinique, au reflux du suc gastrique dans le pancréas.

PONFICK, par contre, affirmait, l'année dernière, au congrès de médecine interne, que la pancréatite hémorrhagique est le fait d'un bacille spécial. Cette spécificité ne paraît pas exister. Elle est, du reste, en désaccord avec tous les enseignements récents de la bactériologie : le microbe de Ponfick n'est vraisemblablement, qu'un coli-bacille.

Nous croyons, d'après nos expériences et celles des auteurs cités, que le coli-bacille, le pyocyanique, le bacille de Loeffler, leurs produits solubles etc. sont capables de provoquer des pancréatites hémorrhagiques. Tel microbe est, du reste plus apte que tel autre à les produire. Telle race d'un même microbe est plus spécialement hémorrhagipare. C'est ainsi que la culture de coli qui, surtout nous a donné des pancréatites hémorrhagiques, était très virulente et provenait du sang du cœur recueilli, aussitôt après la mort, dans un cas de purpura humain.

Au point de vue *clinique* nous croyons également à l'origine infectieuse d'un grand nombre de pancréatites hémorrhagiques. Mais nous faisons toutes nos réserves sur la valeur des preuves que l'on en peut donner. C'est ainsi que la présence du coli-bacille dans le pancréas, même pendant la vie, ne prouve rien. Car après toute lésion de l'organe, l'infection ascendante secondaire est la règle. On observe souvent des complications septiques : tels les cas où la présence du sang épanché dans le péritoine a déterminé de la péritonite (cas de HIRSCHBERG) (1), le cas d'ATKINSON (2) dans lequel, après une série d'attaques douloureuses, la tumeur s'affaissa, vidée dans l'ab-

(1) HIRSCHBERG, *Berl. klin. Wochens.*

(2) ATKINSON, *Journ. of the Amer. med. assoc.*, 1895.

domen, et provoqua de la péritonite, les cas où le volume de la rate, la congestion des reins plaident en faveur d'une infection (cas de HILTY) (1) ; ceux où l'on observe la thrombose des veines du pancréas (SEITZ), ceux enfin où une septico-pyohémie généralisée, où la suppuration et la gangrène locale sont les modes de terminaison des hémorragies.

Comme nous l'avons vu, la pancréatite, lorsqu'elle n'est pas infectieuse d'emblée, le devient rapidement. Elle l'est, somme toute, presque toujours au bout d'un certain temps.

Mais en clinique, le départ entre les infections primitives et secondaires est parfois fort difficile.

Nous mentionnerons, enfin, les pancréatites à caractère hémorragique, survenues au cours d'infection générale (variole, fièvre typhoïde) pour lesquelles, du reste, le même doute est permis.

Pour résumer cette multiple pathogénie, nous dirons donc que toute cause d'affaiblissement de vitalité de la glande (d'origine mécanique, toxique, toxinique, diastasique, infectieuse, etc.) entraîne pour conséquence une auto-digestion et une infection ascendante. Toute pancréatite, quel que soit son début, devient rapidement diastasique et microbienne (2).

Il est le plus souvent impossible en clinique de déceler la véritable cause. Expérimentalement, on reproduit cette lésion, tout aussi bien par la morphine, que par la papaïne, par la toxine diphtérique que par les infections à coli-bacille.

§ 2. — Anatomie pathologique.

Quelles sont les lésions observées dans la pancréatite hémorragique ?

Macroscopiquement, chez l'homme, on peut trouver à l'autopsie,

(1) HILTY, *Corresp. Blatt. f. Schw. Artz.*, 1877.

(2) Un rôle prédisposant doit être attribué aux réflexes nerveux vaso-dilatateurs. On trouve signalées de la congestion et des lésions des ganglions solaires. L'intensité de la vaso-dilatation brusque, pour un organe qui doit très rapidement agir et se mettre sous pression, rend, en partie, compte du caractère hémorragique propre aux affections de cet organe.

ou au cours d'une opération, un épanchement sanguin généralisé à tout le péritoine, un épanchement enkysté, ou simplement une transformation sanguine de la glande.

Le premier cas est rare. Il entraîne la mort rapide. Expérimentalement, on le produit plus facilement parce que, chez le chien, le pancréas est pédiculisé dans le mésentère et qu'aucune cavité péritonéale n'arrête et n'enkyste les hémorrhagies. Nous l'avons obtenu notamment avec la papaïne, avec la toxine diphtérique.

Le plus souvent, chez l'homme, on observe le 2^e cas. Le sang est alors collecté dans l'arrière-cavité des épiploons ; la tumeur, si elle est volumineuse, tend à refouler, en bas, le mésocôlon et le côlon transverse. L'estomac est refoulé en haut : d'où la zone de matité de la tumeur entre les sonorités stomacale et colique. Ce sang est tantôt coagulé, tantôt liquide (SWAIN, SEITZ). Il est, le plus souvent transformé, noir ou vert, généralement en partie digéré. On a constaté, comme nous l'avons vu, la présence de ferments pancréatiques au sein de ce liquide (LITTLEWOOD). Cette forme s'observe en particulier dans les cas traumatiques.

Enfin, on peut n'avoir qu'une infiltration sanguine de la glande. Le pancréas est rouge, avec traces à peine appréciables de lobulation ; les surfaces de section montrent des parties complètement noires, d'autres où les lobules se reconnaissent vaguement, d'autres où leurs limites sont entourées de sang. Par places enfin, aux endroits les moins atteints, on n'a que l'écoulement d'une sérosité sanguinolente (Obs. n° 144. Morphine).

Même dans les points où la glande est conservée, le parenchyme a une teinte rose, un peu lilas, comme on l'observe sur les pancréas légèrement putréfiés de certaines autopsies, ou quelques minutes après l'injection de papaïne dans la glande.

La source de l'hémorrhagie est généralement méconnue ; elle est, d'ailleurs, le plus souvent multiple et, sur les coupes, on observe un véritable éclatement de presque tous les vaisseaux.

Dans les 3 cas, on trouve généralement le duodénum rempli de sang, celui-ci s'écoule par le canal de Wirsung. Nos chiens ont par-

fois présenté du mélœna. Il en est de même chez l'homme (ZENKER) (1).

Un autre fait, noté par les auteurs, et que nous n'avons pu constater que d'une façon très vague, est la métamorphose graisseuse des tissus avoisinant le pancréas (Balser, Fitz, Langerhans, Dettmer, Hildebrand, Körte, Willams, Flexner) (2).

Quant à l'*histologie* des lésions, elle représente le plus souvent celle de tout hématome :

Le centre de l'épanchement sanguin nous a toujours paru remarquablement pauvre en éléments cellulaires, comme si la vie y était impossible, tant par défaut d'oxydations que par une véritable action toxique de l'hémoglobine. Ce fait est à rapprocher du chimiotactisme négatif bien connu des caillots sanguins. On sait qu'une technique indiquée par Roux pour soustraire au début certains micro-organismes fragiles à l'action des leucocytes, consiste à les emprisonner dans un caillot sanguin.

Autant le centre de l'hématome est pauvre en cellules glandulaires et en leucocytes, autant le pourtour apparaît riche en leucocytes et en cellules conjonctives proliférées. On y voit des prolongements énormes de cellules conjonctives souvent anastomosées. Cette anastomose nous a paru le seul signe distinctif séparant le plus souvent les cellules conjonctives et leucocytaires. Cette distinction n'est probablement pas infranchissable.

Même au pourtour du coagulum, les cellules glandulaires sont complètement nécrosées et s'aperçoivent à peine, ne prenant pas les colorants.

L'hématome se prolonge, en général, fort loin, en distendant les fentes interlobulaires qu'il injecte de sang ; il se ramifie, comme elles, entre les lobules et les acini.

Tout au pourtour de l'hématome et des fentes élargies, la glande apparaît comprimée, ses éléments tassés et en partie dégénérés ; on

(1) ZENKER, *Tageblatt der Versammlung Deutscher Naturforscher*. Breslau, 1874.

(2) Voir FLEXNER, *The Journ. of exper. med.*, 1897.

observe la dégénérescence vacuolaire surtout et aussi la dégénérescence granulo-graisseuse.

Plus loin, le parenchyme glandulaire est de moins en moins altéré.

Enfin, très loin des points hémorrhagiques, aux endroits à peine touchés, les vaisseaux se remarquent par une dilatation colossale et par une infiltration hémorrhagique autour d'eux. Sur beaucoup de points de la préparation, la glande est très enflammée, avec des points nécrosés, d'autres dégénérés, d'autres en prolifération inflammatoire ; un grand nombre de leucocytes sont généralement infiltrés entre les acini.

§ 3. — Étude clinique.

Cliniquement (1), la pancréatite hémorrhagique présente certaines formes sur lesquelles nous n'insisterons pas.

a) **Forme foudroyante.** — Le malade meurt sans phrases, ou rapidement, avec des coliques, très douloureuses, en quelques heures.

Ces faits sont à rapprocher des cas expérimentaux de LÉPINE (poudre de lycopode) et de THIROLOIX (chlorure de zinc).

Le mécanisme, certainement nerveux, de cette mort subite, est inconnu (irritation des filets terminaux, des ganglions intraglandulaires, du plexus solaire?).

b) **Forme à rechutes :** le malade est pris de coliques épigastriques terribles, avec anxiété, tendance à la syncope, frissons, palpitations, petitesse du pouls, refroidissement. Elles durent plusieurs heures ou plusieurs jours et s'atténuent. Elles peuvent revenir plusieurs fois et se terminer par la mort foudroyante ou plus lente, au bout de quelques semaines ou de quelques mois.

STOJANOWITZ (2) insiste sur le siège de la douleur : épigastrique au début, avec éructation et rejet d'un liquide clair, brûlant ; sus-

(1) Nous renvoyons aux travaux cliniques d'ensemble, très documentés de SEITZ, *Zeitsch. f. klin. med.*, XX, R. FITZ, *The med. Record*, 1889 ; NIMIER, *Rev. chirurgie*, 1893.

(2) STOJANOWITZ, Th. Paris, 1893.

ombilicale plus tard, rapportée par le malade à la colonne vertébrale, d'abord sourde, intermittente, puis fixe, avec exacerbation.

Cette forme peut devenir chronique, avec enkystement de l'épanchement : il peut survenir une péritonite : un accident ultérieur peut provenir d'un étranglement par brides péritonéales, etc.

c) **Forme chronique** : une ou plusieurs poussées font place au développement graduel d'une tumeur, mate, se faisant jour vers l'abdomen, entre la matité du foie dont l'estomac sonore la sépare, et le côlon transverse, sonore également.

Le diagnostic se fait alors le plus souvent par ponction ou laparotomie exploratrice. Les éléments cliniques sont, en effet, dans cette forme comme dans les précédentes, insuffisants pour permettre d'affirmer une poche sanguine à point de départ pancréatique.

Cette méthode diagnostique est en même temps la méthode de traitement.

En résumé, la pancréatite hémorragique constitue, cliniquement et expérimentalement, la forme la plus aiguë des inflammations du pancréas. Un de ses caractères fondamentaux provient de ses hémorragies. Quel en est le mécanisme ? il n'est attribuable ni à une incoagulabilité spéciale du sang (1), ni à la richesse vasculaire de l'organe (d'autres glandes sont tout aussi vascularisées). Mais ses vaisseaux sont fragiles, mal appuyés, sujets à de brusques variations de calibre et de tension (vaso-dilatation physiologique brusque et considérable). Enfin et surtout, le moindre traumatisme, la moindre altération glandulaire les exposent à être digérés par la sécrétion pancréatique, à être attaqués par les infections ascendantes. Normalement, une gangue conjonctive existe déjà autour d'eux, tant ils ont besoin de protection. Cette défense est rapidement insuffisante.

Cette étiologie rapprochera donc, selon nous, très intimement les pancréatites hémorragiques des altérations propres aux autres organes digestifs, des ulcères stomacaux ou duodénaux surtout. Dans ces deux organes également, nous avons un ensemble de cellules et

(1) Pour nous en assurer, nous avons recueilli dans une pipette, sur l'animal vivant le sang du pancréas lui-même : il coagulait presque instantanément.

de vaisseaux résistant, parce que vivants, à la pénétration des sucs digestifs et à la destruction consécutive.

Le moindre traumatisme, la moindre infection, un changement d'activité mal connu (hyperpepsie, hypertrypsie), augmentant brusquement la dose de ferment à laquelle les cellules résistent d'habitude suffisent, en altérant transitoirement les éléments cellulaires, à les rendre victimes des sucs digestifs qui les baignent, des microorganismes qui, plus tard, enveniment les lésions.

Les vaisseaux lésés, donnent lieu dans les deux cas, soit à des hématoméses, soit à des hématomes pancréatiques.

Les lésions des organes proprement digestifs se correspondent donc : pour les unes, comme pour les autres, on doit invoquer une pathogénie très large : car les causes premières ne sont que l'amorce d'une lésion qui continue d'elle-même grâce aux propriétés physiologiques de la glande.

CHAPITRE II

Pancréatites aiguës non hémorrhagiques.

Toutes les pancréatites aiguës ne sont pas hémorrhagiques. Des inflammations aiguës de l'organe peuvent évoluer par elles-mêmes, ou bien aboutir ultérieurement à la forme hémorrhagique (chose rare), à la forme suppurée dont elles représentent les premiers stades. Elles peuvent enfin guérir, et dans ce cas, la symptomatologie de l'affection étant vague, elle passe généralement inaperçue. Tel est le cas, par exemple, des *pancréatites ourliennes*, décrites surtout par analogie du pancréas avec les glandes salivaires. MONDIÈRE CONSTANT, et récemment CUCHE (1) ont attiré sur elles l'attention.

(1) CUCHE, *Soc. méd. des hôpitaux*, 1897.

Les pancréatites survenues au cours du typhus, de la fièvre jaune, de la rougeole (ANCELET), de la fièvre typhoïde, de la pneumonie érysipélateuse évoluent généralement sans hémorrhagie.

Dans cette classe doivent également prendre place les inflammations aiguës que l'on observe au cours d'un grand nombre d'infections générales : et ces inflammations nous conduisent jusqu'aux cas frustes, aux pancréas infectieux, décrits par certains auteurs, comme on décrit une rate, un foie infectieux etc. KLIPPEL (1), dans un tout récent article, attire l'attention sur ces cas.

Nous avons observé des inflammations caractérisées uniquement par une infiltration leucocytaire interacineuse, d'autres, caractérisées par une irritation purement canaliculaire, d'autres enfin par une prolifération épithéliale irritative (intoxication diphthérique, phosphorée, coli-bacillaire).

Sur des pancréas, qui m'ont été remis par mon collègue et ami GRENET, provenant d'enfants assistés, morts d'entérites et recueillis aussitôt après la mort, nous avons généralement trouvé des lésions irritatives des cellules canaliculaires (prolifération cellulaire) parfois considérables, prouvant l'infection ascendante.

Nous relaterons ici des faits plus vagues encore, qui ne sont même pas indiqués par les méthodes histologiques actuelles : tels, la mollesse très particulière ou la dureté de la glande.

Dans certains cas, en effet, nous avons obtenu simplement (infection coli-bacillaire, tuberculine) des pancréas blancs, à contours lobulaires effacés, extrêmement mous, difficiles même à couper au couteau, tant leur consistance était flasque. L'examen histologique de ces faits n'indiquait, pour ainsi dire, aucune lésion.

Parfois au contraire, nous avons obtenu sur l'animal ou récolté chez l'homme des pancréas très fermes, durs même, dans lesquels nous nous attendions à trouver des lésions de sclérose. L'examen histologique n'indiquait, également, aucune lésion.

Nous connaissons des faits analogues concernant d'autres organes, dans lesquels l'histologie paraît encore impuissante : telle la dureté

(1) KLIPPEL, Le pancréas infectieux. *Arch. gén. de médecine*, novembre 1897.

très spéciale du cerveau dans les encéphalopathies saturnines. Les variations très grandes de consistance des muscles (viande de boucherie) ne correspondent, de même, à aucun caractère histologique différentiel.

Enfin, bien certainement, beaucoup d'états infectieux ou toxiques se manifestent uniquement par un trouble physiologique de la glande; les conséquences en doivent être une dyspepsie pancréatique, qui, de même que les troubles fonctionnels analogues de l'estomac, rendent compte de l'état d'inappétence et de non assimilation communes à presque toutes les maladies. Peut-être même sont-elles la cause de glycosuries passagères, observées si communément.

Nous ne pouvons songer à réunir, dans une même description, des faits si disparates et nous ne les rassemblons ici que pour embrasser dans un coup d'œil d'ensemble, les différents degrés de l'inflammation pancréatique.

Ces types si différents, rencontrés en des cas multiples, se succèdent dans l'évolution d'une même lésion.

Si, dans une seule inflammation à marche lente, nous suivons la genèse des lésions, nous voyons que l'inflammation, d'abord légère, produit les lésions que nous rencontrons dans les infections générales où la glande est peu touchée (prolifération cellulaire etc.).

Puis l'inflammation s'accroît; les leucocytes infiltrent la glande. Cette lésion est, elle aussi, fixée dans des cas plus intenses, mais qui ne dépassent pas ce degré d'irritation.

Les jours suivants, l'inflammation augmente encore; des abcès sont en voie de formation, et ce stade est, lui aussi, fixé par des cas particuliers etc., etc.

On peut dire que la loi du développement des êtres et des espèces est une loi générale. Chaque espèce nosologique est, elle aussi, la fixation d'une étape de l'évolution pathologique entière. Là encore, on peut observer des condensations de développement; les maladies à marche rapide brûlent les étapes: celles-ci sont mauvaises, pour qui veut établir la filiation des lésions d'une part, et d'autre part la grandeur de l'irritation qui les fait naître et qui les fixe.

CHAPITRE III

Pancréatites suppurées.

Les pancréatites suppurées et les scléroses du pancréas que nous allons maintenant étudier, représentent deux réactions générales de défense contre des infections plus ou moins virulentes.

A ce titre, elles constituent généralement la suite et l'aboutissant des pancréatites aiguës. Mais elles peuvent aussi avoir leur autonomie complète, et par une condensation du développement, naître d'emblée sous les formes suppurative ou scléreuse.

Nous étudierons d'abord la *pancréatite suppurée* (1). Cette lésion peut être la conséquence d'une infection vasculaire ou canaliculaire.

1° La *pancréatite suppurée de cause vasculaire* est rare.

α) Si cette infection est virulente, les lésions n'ont pas le temps d'évoluer, la mort survenant rapidement ; de plus, de nombreux points sont frappés : on a la *forme pyohémique à petits abcès multiples* ; telles sont les pancréatites suppurées observées dans la pyohémie, la variole (BLANCART), la septicémie puerpérale (TONNELLI) etc.

β) Si l'injection est moins violente, elle touche un moindre nombre de points : l'évolution de chaque abcès a le temps de se faire : on a la forme à gros abcès peu nombreux (fièvre typhoïde etc.) ou la transformation de la glande en éponge purulente.

Nous n'insisterons pas sur les formes : les lésions ne présentent rien de spécial au pancréas. On a, pour tous les organes, une infiltration de leucocytes autour du vaisseau, vecteur de germes. Puis la partie centrale se nécrose, et, si l'abcès a le temps d'évoluer, la partie périphérique s'organise.

Nous citerons comme type, le cas de FRIEDREICH : homme mou-

(1) Voir la bibliographie dans les ouvrages de SEITZ, FITZ, NIMIER, FAIVRE d'ARCIER (th. Nancy, 1897).

rant en quelques jours avec les symptômes d'une péritonite aiguë. A l'autopsie péritonite purulente. Pancréas rouge tuméfié, farci d'une centaine d'abcès miliars, les plus superficiels faisant saillie comme des pustules : la perforation de l'une d'elles avait causé la péritonite. Aucune lésion aux autres organes.

2° La *pancréatite suppurée de cause ascendante* est beaucoup plus fréquente : ses lésions sont moins banales et plus intéressantes.

Elle affecte deux formes, suivant que les canaux sont antérieurement indemnes ou déjà malades.

α) Si les vaisseaux sont antérieurement indemnes, l'infection ascendante se localise en un ou plusieurs points, dont, pour une raison quelconque, les défenses sont insuffisantes : on observe, alors, de petits abcès généralement multiples, branchés sur des ramifications du canal, communiquant ou non entre eux. Cette lésion est comparable aux nodules abcédés péribronchiques.

β) Si les canaux sont déjà malades, si surtout ils sont dilatés, au milieu d'une glande scléreuse, s'ils contiennent des calculs, etc., l'infection s'établit d'une façon continue, les défenses canaliculaires étant devenues insuffisantes ; on observe alors une suppuration occupant la totalité du système excréteur. On fait sourdre du pus par tous les orifices ; des canaux peuvent devenir kystiques. En somme, cette lésion est comparable aux suppurations de la bronchiectasie.

Comme nous l'avons déjà montré, plusieurs causes occasionnent les infections ascendantes.

D'une part, toute cause d'affaiblissement glandulaire rend la défense permanente de la glande insuffisante et permet aux microbes normaux du canal de Wirsung, de proliférer en un ou plusieurs points du système excréteur. Nous avons vu que les injections de substance toxique (papaïne, tuberculine), de germes infectieux (tuberculose) dans le parenchyme glandulaire occasionnaient des infections ascendantes, décelées par les cultures (coli-bacille), ou les inoculations (mort du cobaye en un ou deux jours après inoculation sous-cutanée de la tête du pancréas).

Nous avons vu, d'autre part, que toute cause d'exaltation de virulence des microbes intestinaux, leur permettait de triompher des dé-

fenses normalement suffisantes de la glande : des infections ascendantes sont consécutives à l'irritation du duodénum, à la présence d'un fil dans le canal de Wirsung et l'intestin, à la suppression brusque de la sécrétion biliaire. Des cas cliniques, d'une interprétation toujours complexe il est vrai, semblent imposer les mêmes conclusions.

Tel le cas d'ATKINSON.

Femme de 35 ans : 1^{re} crise de coliques hépatiques durant 3 semaines avec ictère. Grossesse, puis 2^e crise de coliques hépatiques avec ictère. Phénomènes graves. Mort.

AUTOPSIE. — Pancréatite suppurée : la tête s'est affaissée formant la paroi de l'abcès ; ce qui en reste forme une masse spongieuse à mailles comblées par un magma puriforme.

Tels les cas où les phénomènes intestinaux (diarrhée, etc.) ont ouvert la scène :

Cas de KILGOUR où à l'autopsie, toute la glande formait une cavité cloisonnée, pleine de pus : le duodénum avoisinant le pancréas se réduit en lambeaux pultacés, même lorsqu'on le manipule avec soin.

Cas de RIBOLI. — Femme de 54 ans : frissons, diarrhée alternant avec de la constipation. Autopsie : le pancréas n'est plus qu'un foyer de suppuration.

Cas de BERLI. — Nausées et diarrhée. Mort après 4 mois. Pancréas partiellement induré, partiellement rempli de pus.

Cas de BAMBERGER. — Diarrhée, puis 5 jours après, foie augmenté de volume, pancréatite suppurée.

Dans deux cas, on a trouvé un lombric engagé dans le canal de Wirsung. Ce parasite est-il la cause ou s'est-il engagé dans une glande malade ?

Cas de SHEA. — Femme 29 ans. Ictère ayant duré 2 semaines, puis récidive. Vomissements. Mort en 36 heures. Pancréas augmenté de volume, contenant un abcès ; un lombric est à moitié dans le duodénum, à moitié dans le canal.

Cas de DRASCHE. — Lombric à moitié dans l'abcès communiquant avec le duodénum.

Dans certains cas, l'abcès est le long du canal (ST-GEORGES HOSPITAL) ou communique avec lui (MOORE, MUSSER, MASS), une grosse branche canaliculaire s'ouvrant dans la cavité de l'abcès.

On trouve enfin fréquemment coexistence d'une infection suppu-

rative du foie et du pancréas, à point de départ duodénal unique : BAMBERGER, ATKINSON, ETIENNE (pancréatite suppurée polymicrobienne, surtout à côté. Foie infectieux, gros, à larges plaques jaunes).

Nous citerons le cas relaté par NICOLAS (de Lyon) (1).

Homme de 47 ans, pris de douleurs violentes, puis de mélœna ; polyurie, polydypsie, polyphagie quelques mois après. Diabète atteignant 179 grammes de sucre. Pneumonie caséeuse, mort.

AUTOPSIE. — Lithiase pancréatique. 15-20 calculs blancs obstruant le canal de Wirsung, depuis l'ampoule de Vater jusqu'au 1/3 gauche du pancréas : là, le canal s'abouche dans une poche purulente à parois fibreuses, occupant toute la partie moyenne du pancréas, avec sclérose autour d'elle. Cette poche s'était ouverte dans le duodénum par une fistule traversant la tête du pancréas pour s'avancer sur la face inférieure de la première portion du duodénum.

De la 2^e catégorie, nous citerons un exemple très net que nous avons pu observer et étudier histologiquement, grâce à notre collègue et ami LEVEN (2).

OBSERVATION n° 120.

Il s'agissait d'une femme de 75 ans, morte dans le service de M. Ferand à l'Hôtel-Dieu, après avoir présenté de l'ictère chronique, sans sucre ni albumine. A l'autopsie, on trouve une dilatation énorme des canaux cholédoque, hépatique, cystique, de la vésicule, et des ramifications intra-hépatiques. L'obstacle est tout à côté du duodénum. C'est une compression par une masse petite, dure (cancer de la tête du pancréas) ; le foie présente des quantités de petits points blancs, représentant de petits abcès très jeunes. On trouve enfin dans le foie de très petites généralisations néoplasiques.

Par l'ampoule de Vater sort, à la pression du pancréas, une certaine quantité de pus. On retrouve ce pus sur les sections du pancréas. Les canaux en sont béants, très dilatés. Le reste de l'organe est complètement scléreux. A la tête, tout petit noyau (comme un gros pois) de cancer.

EXAMEN HISTOLOGIQUE du pancréas : en dehors du noyau de cancer, les coupes sont remarquables par la dilatation souvent considérable des canaux qui, parfois, bourgeonnent vers l'intérieur. Sclérose considérable autour des canaux, autour des lobules et des acini. Infiltration leucocytaires de quelques acini. Mais généralement, la sclérose apparaît adulte, sans beaucoup de cellules.

(1) NICOLAS, *Gaz. heb. méd. et chir.*, 1897.

(2) LEVEN, *Bull. Soc. anat.*, décembre 1897.

Cette observation est remarquable parce que d'une part le cancer de la tête, d'autre part l'arrêt de la sécrétion biliaire ajoutent leurs effets pour provoquer une infection ascendante. D'où sclérose. D'où dilatation canaliculaire et suppuration des voies d'excrétion dilatées.

Nous citerons une autre belle observation que nous ont communiquée MM. GILBERT et GARNIER et qu'ils publieront du reste intégralement.

Il s'agit d'un homme de 64 ans, entré le 9 octobre 1897 à l'hôpital Broussais. Il est ictérique, présente des phénomènes graves, puis de l'hypothermie et meurt le 30 octobre.

AUTOPSIE. — Le *foie* présente un cancer du fond de la vésicule qui s'est propagé aux parties voisines. C'est la compression qui déterminait la rétention biliaire : car les canaux biliaires sont mécaniquement perméables, même au milieu du tissu néoplasique.

Le *pancréas* ne présente pas traces de cancer : il est dur, consistant. Sur la surface de coupe, on fait sourdre par la pression un liquide jaunâtre et louche.

EXAMEN HISTOLOGIQUE. — Sclérose du pancréas à distribution inégale ; son point de départ semble être autour des canaux ; les gros troncs sont dans un épais tissu conjonctif. De là partent des bandes conjonctives qui présentent une disposition péri-lobulaire et péri-acineuse. Chaque acinus est à l'intérieur d'une alvéole épaissie.

EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE. — Après la mort : coli-bacille et longs filaments indéterminés.

Les lésions histologiques de la pancréatite suppurée n'offrent rien de bien spécial : elles consistent en infiltration de leucocytes puis en disparition des éléments glandulaires ; enfin en une nécrose des parties centrales (leucocytes) et une organisation périphérique conjonctive.

On le voit, la pancréatite suppurée, pour peu qu'elle dure, s'associe à de la sclérose. C'est l'évolution naturelle vers la guérison. Mais par contre la sclérose peut débiter et la suppuration survenir dans des canaux hors d'état de se défendre.

CHAPITRE IV

Scléroses du pancréas.

La sclérose est d'autant plus fréquente dans un organe que ses cellules glandulaires sont plus fragiles ; à ce compte, le pancréas est un des organes qui se sclérosent le plus facilement.

D'une façon générale, toute irritation, assez intense pour altérer, à la fois, les cellules glandulaire et conjonctive détermine des dégénérescences et des nécroses. Mais toute irritation nocive à la cellule glandulaire et pourtant incapable d'atteindre la cellule conjonctive, amène la substitution de l'une à l'autre ; le parenchyme glandulaire est ainsi remplacé par un tissu moins fragile de cicatrice. On conçoit que ce mode de réaction de la glande aux excitations modérées se rencontre en de multiples circonstances ; les traumatismes, les irritations de voisinage (cancer de l'estomac), les agents chimiques, les infections bénignes déterminent des scléroses, variables il est vrai, par leur topographie, leur marche, leurs symptômes. Mais il est actuellement à peu près impossible, étant donné un pancréas scléreux d'indiquer l'origine de cette sclérose. Du moins ne le pourrait-on que pour des lésions au début, dont le point de départ est nettement marqué près des canaux, près des vaisseaux etc. Du groupe encore compact des scléroses, nous pourrions peut-être isoler certains types ; la sclérose par infection ascendante, la sclérose tuberculeuse, la sclérose syphilitique. Mais nous devons bien avouer que la plus grande partie du groupe reste encore diffuse et mal déterminée.

Pathogénie. — La pathogénie des scléroses pancréatiques peut être rapportée à des causes mécaniques, chimiques, infectieuses.

A. SCLÉROSES DE CAUSE MÉCANIQUE. — Mécaniquement, la glande peut être intéressée par irritation de voisinage (néoplasme stomacal, abcès enkysté consécutif à un ulcère rond). Nous avons observé une

scélérose (n° 79) très nette du pancréas, en un point adhérent à l'estomac dans un cas de néoplasme stomacal. La scélérose ne présentait pas trace d'éléments néoplasiques ; elle n'était pas étendue à toute la glande.

La glande peut devenir scléreuse par suite d'oblitérations vasculaires et canaliculaires.

Nous n'avons pas essayé les *ligatures vasculaires* : elles ne peuvent être complètes qu'en entravant la nutrition de la glande et des organes voisins (foie, rate, estomac). Par contre, les ligatures partielles, ne peuvent rien produire tant sont nombreuses les anastomoses. De fait HLAVA, dans un autre but, a fait, dans dix expériences, la ligature permanente des artères pancréatiques. Il n'a produit qu'une « anémie de cet organe et des nécroses adipeuses isolées ». Le même auteur a fait également la ligature de la veine pancréatico-duodénale, de la veine splénique, de la veine méléaraïque gauche. Il ne mentionne pas de traces de scélérose.

Tout autrement se comporte la *ligature des voies d'excrétion*. Les expériences ont été nombreuses : car, jusqu'aux mémorables recherches de V. MEHRING et MINKOWSKI, la ligature du canal pancréatique constituait un des rares moyens capables de supprimer au moins une fonction de la glande.

BOUCHARDAT et SANDRAS (lapin), CL. BERNARD (chien), AFANASSIEW et PAWLOW (lapin), LANGENDORFF (pigeon), ARNOZAN et VAILLARD (lapin), REMY et MISS STROVE (chiens et lapins) etc., etc., constatèrent physiologiquement des troubles nutritifs (amaigrissement, stearrhée). Anatomiquement ils obtinrent des scéléroses avancées.

ARNOZAN et VAILLARD surtout, ont étudié la genèse de cette scélérose par rétention. Opérant aseptiquement, ils observèrent dès les premiers jours une dilatation des canalicules, puis une chute d'épithélium bientôt suivie d'une prolifération épithéliale exubérante, amenant la formation de couches cellulaires multiples (nous avons déjà rencontré ce processus dans les inflammations légères). Suivant les théories d'indifférence cellulaire alors acceptées, les auteurs font dériver de cette prolifération glandulaire la multitude de cellules rondes qui infiltrent la glande, puis s'allongent et constituent les cel-

lules du tissu conjonctif. (Nous donnerons de ces faits une tout autre interprétation). Quoi qu'il en soit, dès les premiers jours, les cellules pancréatiques subissent des modifications. Après 24 heures le protoplasma semble plus clair, les noyaux prennent plus avidement le carmin. Au 4^e jour les noyaux se gonflent, au point d'occuper toute la cellule : d'autres se divisent et l'on compte parfois 2 ou 3 noyaux par cellule. Les cellules rondes apparaissent du 7^e au 9^e jour. Au 14^e jour un tissu conjonctif nouveau s'est substitué aux éléments nobles de la glande. Enfin après un an, on ne retrouve plus que du tissu fibreux.

L'expérience est moins facile sur le chien : car ses tissus ont une vitesse de régénération merveilleuse et son canal n'est pas isolé sur un grand parcours comme chez le lapin. La résection du canal se répare souvent d'elle-même.

Nous avons, dans un but spécial, refait l'expérience. Nous désirions voir si, la fonction digestive étant supprimée, la sécrétion interne persistant intacte (les animaux ainsi opérés n'ont, en effet, jamais de glycosurie), certains éléments glandulaires persisteraient seuls. Nous pensions pouvoir ainsi préciser le lieu de la sécrétion interne, confirmer ou infirmer l'hypothèse de LAGUESSE qui serait disposé à considérer les ilots de Langerhans comme spécialement affectés à cette sécrétion.

Cette expérience n'a pas donné ce que nous attendions (Nous la recommençons, du reste). Mais comme elle donne un bel exemple de réparation glandulaire, nous la résumerons ici.

Expérience n° 116.

Chien de 9 kil. 500, le 3 octobre, découverte du pancréas : ligature du canal pancréatique principal. Le lobe vertical est sectionné deux fois complètement, entre deux ligatures à quelques centimètres d'intervalle. On a donc : 1^o la ligature du canal, 2^o la section complète de la glande entre deux catguts, 3^o la 2^e section de la glande entre deux catguts.

Le 4 octobre, sucre dans l'urine, 4 gr. 6 par litre.

Le 14 décembre, traces de matière réductrice.

Le 15, l'animal est sacrifié : le lobe horizontal non touché paraît normal. Le lobe vertical, sectionné deux fois, se présente néanmoins entier, sans trace de cicatrisation. L'extrémité du lobe est légèrement atrophiée, molle, nullement scléreuse.

EXAMEN HISTOLOGIQUE : glande à peu près normale.

Cet exemple montre combien rapidement se fait une réparation double et totale de la glande et de ses canaux (1) chez le chien. Le lapin est évidemment meilleur pour cette expérience.

Cliniquement un grand nombre de cas peuvent être comparés à la ligature du canal de Wirsung :

Telles les obstructions calculeuses du canal, accompagnées de sclérose (nous en discuterons plus loin le mécanisme qui d'après nous, doit être surtout rapporté à l'infection ascendante).

Telles aussi les scléroses totales du pancréas, consécutives à une oblitération complète du canal (néoplasmes du duodénum, de la tête du pancréas). Nous reviendrons aussi sur l'interprétation multiple qu'on en peut donner.

Parmi ces cas, nous citerons un très bel exemple rapporté récemment par M. LETULLE à la *Société anatomique* 1897 :

Il s'agissait d'un cancer colloïde du duodénum, développé sur un ulcère simple. L'ampoule de Vater est uniquement constituée par le cholédoque : le canal de Wirsung fait totalement défaut. Un canal pancréatique s'ouvrait dans la caroncula minor, ou tubercule de Santorini. Or l'ulcère simple ancien était précisément en ce point et avait détruit l'orifice. De plus, le cancer colloïde occupait la même région. D'où une oblitération totale chronique et aseptique du canal pancréatique.

Aussi le pancréas apparaît très atrophié, fibroïde transformé en un petit moignon de la grosseur et de la longueur moyenne du pouce, avec, sur les coupes transversales, de larges cavités béantes qui ne sont autres que les canalisations pancréatiques dilatées au maximum, mais non suppurées.

La tête du pancréas est indemne de tout cancer.

EXAMEN MICROSCOPIQUE. — Le pancréas est presque totalement transformé en travées fibreuses, bien colorables par les réactifs : il est creusé de larges vacuoles qui sont ses canaux excréteurs très dilatés. La plupart

(1) Dans des recherches récentes sur le mécanisme de la réparation des canaux, et des cavités, recherches faites avec notre bien cher Maître, M. Cornil, nous avons été bien souvent étonnés de l'extrême rapidité de la cicatrisation. Au bout de 8 jours une cavité vésicale dont le pôle supérieur est enlevé, s'est reconstituée complètement. Au bout de 5 jours une plaie large de la vessie, de l'uretère sont complètement réparées. Une vésicule biliaire, incisée et retournée se régénère en quelques jours. De même des trompes utérines. (CORNIL et CARNOT, *Bull. Ac. méd.*, 1897 et 1898).

de ces canaux conservent encore un assez grand nombre de leurs glandes muqueuses. Les acini du pancréas ont presque totalement disparu : ceux qui demeurent ont conservé leurs caractères fondamentaux. Les îlots de Langerhans, conservés, sont normaux comme les acini.

Comment agit l'oblitération du canal excréteur ? Agit-elle par simple action *mécanique* ? la toxicité des produits glandulaires non excrétés joue-t-elle un rôle *chimique* sur les cellules ? Enfin la ligature agit-elle en favorisant l'*infection* ascendante ? En d'autres termes, l'action de la ligature peut-elle se ramener à l'une des actions chimiques bien connues et que nous étudierons tout à l'heure ?

Pour prendre parti entre ces hypothèses, nous rappellerons les différentes recherches parallèles faites sur les autres glandes.

RANVIER (1869) par ligature du canal de Wharton obtint au bout de dix mois, une sous-maxillaire atrophiée, avec une véritable cirrhose.

H. MAYER (chiens, 1872), WICKHAM LEGG (chats, 1873). CHARCOT et GOMBAULT surtout (Cobayes, 1876), CHAMBARD (1877) etc., obtinrent, par ligature du cholédoque, une sclérose systématisée du foie.

CHARCOT et GOMBAULT obtinrent, de même, des scléroses du rein par ligature de l'uretère. Mais STRAUS et GERMONT (1882) n'obtinrent pas de scléroses en opérant aseptiquement. Ces auteurs attribuent donc à l'infection la sclérose obtenue par leurs devanciers.

BRISSAUD (1880) n'obtint pas, non plus, de sclérose du testicule, à la suite de la section du canal déférent.

Par contre LAUNOIS (1882-83) étudia la sclérose de la prostate consécutive à la castration. Cette sclérose se produit de même après la section des canaux déférents.

ARNOZAN et VAILLARD (1881) n'obtinrent pas de sclérose de la parotide après ligature du canal de Stenon. Ces mêmes auteurs, nous l'avons vu, ont obtenu de très belles scléroses chez le lapin, après ligature du canal de Wirsung.

Nous comparerons enfin à une ligature canaliculaire la brusque cessation d'allaitement : on observe, les premiers jours, une dilatation des canaux, puis un aplatissement de l'épithélium qui s'atrophie, la glande

(1) LETULLE, *Bull. Soc. anat.*, 1897.

mammaire cesse de fonctionner sans que pour cela se développe de sclérose.

Si donc nous comparons ces résultats, nous nous rendons parfaitement compte que la lésion mécanique produite par la rétention du liquide n'est pas seule en jeu. Car la rétention est plus considérable pour les glandes qui sécrètent davantage (reins surtout, parotide, etc.), or plusieurs de ces organes ne font pas de sclérose.

Doit-on faire intervenir, non plus la quantité, mais la qualité des substances retenues et résorbées ? La sclérose observée est-elle d'origine chimique ? Cette conception renferme, d'après nous, une grande part de vérité.

ARNOZAN et VAILLARD émettent la très ingénieuse hypothèse que ce sont les ferments qui causent la sclérose. En effet, les glandes à ferment se sclérosent (pancréas, foie, sous-maxillaire) ; les glandes qui en paraissent dépourvues ne se sclérosent pas (reins, parotide, testicule, glandes mammaires). Nous avons, d'autre part, produit expérimentalement, par une injection canaliculaire de papaïne, une sclérose extrêmement rapide de la glande.

Elargissons le problème. Parlons, non plus seulement ferment, mais toxicité propre de la sécrétion retenue. Nous aurons ainsi une vue plus générale et qui paraît rendre compte de la majorité des faits. La sclérose par rétention aseptique serait donc, avant tout, une sclérose chimique.

Cette théorie peut-elle tout expliquer ? Elle rend compte de la prédisposition individuelle de telle ou telle glande à la sclérose. La rétention de la sécrétion suffit-elle à cette sclérose ?

Nous avons vu que STRAUS et GERMONT, dans leur étude sur la ligature de l'uretère, ont expliqué par l'infection, les résultats contradictoires obtenus par Charcot et Gombault et par eux.

Cette théorie parasitaire de la sclérose paraît être, elle aussi, fort juste. En voici les raisons :

D'une part, des auteurs différents ont obtenu, suivant l'infection opératoire, des résultats différents pour un même organe (rein).

D'autre part, en reprenant la classification des glandes capables de se scléroser par rétention, nous voyons que les plus aptes à se sclé-

roser sont les plus aptes à s'infecter spontanément, ce sont celles dont les canaux débouchent en plein milieu septique : le foie, le pancréas débouchent dans le duodénum, et la moindre cause détermine l'ascension des colibacilles et des autres micro-organismes intestinaux. Le rein, par contre, n'a pas les mêmes causes d'infection, si la vessie n'est pas malade ; il devient, au contraire, scléreux quand il y a rétention, la vessie étant infectée. La parotide, de par la position et la longueur de son canal est plus difficile à infecter que la sous-maxillaire. Le testicule ne s'infecte pas et ne devient pas scléreux. Ce n'est donc pas seulement l'asepsie de la ligature que nous devons envisager, comme l'ont fait Straus et Germont, mais c'est la possibilité plus ou moins grande de l'infection ascendante ; une ligature peut être absolument aseptique, et cependant déterminer l'infection. Car sur plusieurs centimètres, le canal de Wirsung, le cholédoque sont habités par la flore duodénale (DUCLAUX). La glande normale les maintient à distance, mais la moindre cause rompt l'équilibre en leur faveur. La ligature, en particulier, les enferme, et, de ce fait, augmente leur virulence.

Cliniquement, enfin, la sclérose se rencontre souvent dans certains cas d'obturation septique du canal. Nous voulons parler de la *lithiase*.

Or d'après les belles recherches de GALIPPE, de GILBERT et DOMINICI, surtout d'après celles de GILBERT et FOURNIER, de MIGNOT, la lithiase est démontrée d'origine microbienne. D'une part, en effet, on retrouve des micro-organismes au centre du calcul imperméable (Coli, Eberth). D'autre part, on reproduit expérimentalement la lithiase par injection microbienne (Coli, Eberth). Cette reproduction est difficile ; on a réussi pour le cholédoque. Les résultats obtenus sont valables pour les autres canaux. Mais nous n'avons pas encore pu les obtenir par infection du canal de Wirsung.

Le fait même de la coexistence des calculs et de la sclérose montre que la glande est infectée : la sclérose consécutive à l'oblitération canaliculaire par lithiase, est due, plutôt à l'infection qu'à la rétention très variable et parfois nulle (calculs flottant dans une dilatation kystique, sans rien oblitérer).

Il en est de même pour le foie. Nous avons suivi de près cette an-

née une malade, atteinte depuis deux ans de lithiase biliaire avec ictère chronique. Nous avons prié notre cher maître M. QUÉNU de bien vouloir l'opérer. Or au cours de l'opération, on vit un foie très gros, extrêmement dur, lobulé, complètement scléreux.

Pour le pancréas, LANCEREAUX, LAPIERRE recueillent dans leurs travaux sur le diabète pancréatique, six cas de sclérose avec lithiase. FRIEDREICH, DE FLEURY BAUMEL, etc. en citent également des exemples. THIROLOIX en obtient expérimentalement un cas par l'injection de noir de fumée et d'huile de vaseline phéniquée. Cette expérience était certainement septique : le pancréas apparaît du reste « infecté, noir, extrêmement dur ».

FLEINER (2), cite 3 cas de cirrhose calculeuse : voici l'un des trois.

Malade ayant 82 grammes de sucre : double épanchement pleural. Cavité fétide. Nombreux abcès hépatiques. Sclérose du système porte.

Pancréas très petit, très dur, soudé au foie et au pylore par des fausses membranes. Canal de Wirsung oblitéré par des calculs. Ces canaux excréteurs offrent des dilatations variqueuses, renfermant des concrétions. Thrombus fourmillant de microbes.

La sclérose s'étend à la totalité du pancréas : elle est plus avancée à la tête.

On voit ici la coexistence de calculs, de dilatations canaliculaires, de sclérose avec une infection pancréatico-hépatique (abcès).

De plus la sclérose est plus accentuée vers la tête, ce qui se comprend si elle est infectieuse. Si elle était due à l'obstruction calculeuse, elle serait marquée davantage partout ailleurs qu'à la tête.

A côté des scléroses par rétention d'origine toxique nous devons donc admettre des scléroses par rétention d'origine infectieuse : les scléroses calculeuses rentrent toutes dans cette dernière catégorie.

Pour être plus éclectiques (et les faits biologiques sont si complexes que la théorie la plus vaste à chance d'être bonne), nous mentionnerons l'influence réflexe nerveuse possible, déterminant l'atrophie d'un organe qui ne fonctionne plus, et son remplacement par du tissu conjonctif.

Nous avons d'autant plus le droit de penser à ce processus que

(1) LAPIERRE, th. Paris, THIROLOIX, th. Paris, 1892.

(2) FLEINER, *Berl. klin. Woch.*, 1894.

nous avons pu voir au cours de scléroses, d'une autre origine il est vrai, des altérations appréciables des ganglions nerveux intra-glandulaires (émigration périphérique du noyau, chromatolyse), lésions appréciables, non seulement par la méthode de Nissl, mais sur de simples préparations à la thionine.

Ce mécanisme réflexe indéterminé, par lequel on explique l'atrophie des muscles consécutives aux arthrites, explique, probablement aussi, la sclérose de la prostate à la suite de la ligature des canaux déférents : il n'y a là ni rétention, ni infection. La sclérose est pourtant manifeste (HUNTER, LEROY d'ETIOLLES, LAUNOIS, RAMM, WHITE, GRIFFITH, PAVONE, DERJUSKISKI, ALBARRAN, etc., etc.). Nous avons pu examiner en 1895, des prostates de verrats et de porc châtré, que s'était procurées notre ami et collègue le Dr ESCAT (de Marseille) ; nous avons vu, sur les prostates de porc châtré, la même altération que l'on observe sur les pancréas scléreux par ligature du canal de Wirsung. Dilatation considérable des cavités glandulaires (sans rétention pourtant), aplatissement des cellules, développement du tissu conjonctif.

Nous rappelons ce fait parce qu'il vient à l'appui de l'hypothèse que nous soutenons et qui attribue la dilatation des canaux à un tout autre mécanisme qu'à la distension par le liquide retenu.

Tous ces faits doivent s'ajouter, selon nous : l'action toxique des produits retenus joue un grand rôle. L'infection ascendante tient aussi, cliniquement surtout, une place considérable. D'autres phénomènes, nerveux ou de corrélation glandulaires, doivent être également invoqués. Parmi ces facteurs, disparaît presque complètement le rôle mécanique de la rétention.

B. DE LA SCLÉROSE TOXIQUE. — L'étude de la ligature du canal de Wirsung et des lésions qui s'en suivent nous a déjà fait aborder deux autres problèmes : le rôle de l'intoxication, et celui de l'infection ascendante dans la sclérose. Nous allons maintenant aborder directement ces deux questions.

Servant de transition entre les oblitérations canaliculaires et les actions toxiques, se placent ici les très curieuses scléroses expéri-

mentales obtenues par l'illustre CLAUDE BERNARD et depuis par SCHIFF et un grand nombre d'auteurs.

CLAUDE BERNARD remarqua que l'injection canaliculaire de corps gras (huile, beurre fondu, axonge, suif surtout) amenait l'atrophie et la transformation scléreuse de la glande. « Les conduits persistent, tandis que la cellule sécrétante disparaît complètement, de sorte que la glande finit par se détruire et les canaux dénudés par ressembler à un arbre dépouillé de ses feuilles ». La méthode de Cl. Bernard est employée couramment par les physiologistes qui pratiquent en deux temps l'extirpation du pancréas.

MOURET (Soc. Biol. 1895) a étudié histologiquement les altérations glandulaires consécutives aux injections d'huile dans le canal de Wirsung. Il a noté d'abord une dilatation des voies canalisées, puis une sclérose débutant autour des canaux excréteurs pour se généraliser ensuite. Dégénérescence de l'épithélium sécréteur, et retour à l'état embryonnaire.

Le suif, la paraffine, le bitume de Judée, généralement employés sont assez peu irritants : leur action doit être en partie mécanique, en partie chimique.

Nous avons employé d'autres agents ayant une action purement chimique : les conditions qu'ils doivent remplir sont celles d'une action faible, mais prolongée. Nous avons donc pris un corps soluble dans l'alcool, mais difficilement soluble dans les humeurs organiques, se déposant en poudre impalpable et demeurant longtemps avant d'être résorbé : l'*alcool naphtolé* remplit ces conditions. Ces qualités l'avaient fait accepter par notre maître M. BOUCHARD, comme antiseptique intestinal. M. BOUCHARD a pu, par injection sanguine, déterminer des scléroses du foie.

Nous avons déjà relaté cette expérience. Le chien (Exp. n° 62) est devenu diabétique avec troubles trophiques (maux perforants plantaires). Il avait un pancréas dur, scléreux sur toute son étendue : une grande quantité de cellules glandulaires paraissaient, du reste, valides sur les coupes histologiques.

Les recherches que nous avons commencées sur les scléroses toxiques du pancréas sont encore à peine ébauchées. Elles seront publiées

ultérieurement. A côté du plomb, du mercure, du phosphore, nous étudions l'alcool, l'atropine (avec son action glandulaire d'arrêt). Grâce à l'obligeance du D^r GEORGES BROUARDEL que nous remercions ici, nous serons bientôt à même d'étudier une série d'intoxications lentes par les alcaloïdes.

Un objet d'études, fort intéressant au point de vue qui nous occupe, est fourni par l'action des divers ferments : ferments de la glande, ferments qui s'en rapprochent (papaïne, pepsine etc.).

L'action des ferments sur la glande est d'autant plus intéressante que, comme nous l'avons vu, ceux-ci pourraient avoir un rôle considérable dans les altérations consécutives à la rétention. Nous avons, tout récemment, commencé cette étude et les résultats qu'elle nous a déjà donnés sont fort intéressants.

A la suite d'une injection de papaïne à dose modérée, dans le canal de Wirsung, nous avons obtenu une sclérose extrêmement rapide. Au bout de cinq jours, les acini étaient environnés de leucocytes, et de cellules conjonctives en voie d'organisation ; il existait déjà une forte proportion de fibres conjonctives jeunes (n^{os} 139-156). Nous rappellerons que les injections à plus forte dose avaient donné naissance à une pancréatite hémorragique (n^o 143) ayant occasionné la mort par inondation péritonéale.

Nous n'avons encore le résultat que d'une injection de trypsine (n^o 161). On injecta, dans le canal de Wirsung, 10 cc. de trypsine. — Le chien fut sacrifié 9 jours après. Son pancréas était extrêmement atrophié, dur, scléreux. Le lobe horizontal n'avait plus que quelques centimètres. La partie supérieure du lobe vertical était également extrêmement atrophiée, collée contre le duodénum. L'extrémité du lobe vertical, non pénétrée par l'injection, était au contraire large, étalée, molle, gonflée de suc. L'examen histologique n'est pas encore fait.

Une des grosses difficultés dans l'étude des diastases sur les tissus vivants consiste à doser la quantité de ferment employée. Car l'exemple que nous donnons montre avec des doses simples, doubles etc., des résultats bien différents comme intensité.

Pour pouvoir faire jouer aux diastases un rôle clinique dans la

production des scléroses, il nous faudrait connaître entre quelles limites varie l'activité des diastases physiologiques, et s'il ne peut y avoir des conditions telles que la glande puisse produire des diastases capables par leur activité ou par leur quantité, de surmonter les systèmes de défense que leur oppose cette glande elle-même.

L'action des *toxines* se rapproche à bien des points de vue de celle des ferments ; les doses de toxine diphtérique ont toujours causé dans nos cas des irritations aiguës ; peut-être en diminuant la dose, obtiendrions-nous d'autres résultats ; la tuberculine, par contre, dans la glande (voir n° 114) a déterminé une sclérose atrophique très belle. Le pancréas n'était plus représenté, au bout d'un mois 1/2 que par deux petits cordons bosselés, durs, méconnaissables ; à l'examen histologique, la glande avait presque en entier disparu, remplacée par un tissu de sclérose adulte.

C. SCLÉROSE INFECTIEUSE. — Quant aux *infections*, nos expériences nous ont signalé surtout deux modes de production de sclérose glandulaire : les infections ascendantes et la tuberculose.

Nous renverrons à la relation de nos expériences pour le détail des cas :

Avec un coli-bacille peu virulent, on produit des lésions assez tardives de sclérose (I, ch. I).

Avec le bacille de Koch virulent, la glande passe les premières semaines à réagir contre lui : le tissu de sclérose n'est pas encore capable de s'organiser. Au bout de 7 jours, on voit encore des bacilles dans la glande : les coupes sont remplies de leucocytes : le tissu conjonctif même ne peut s'établir que par points, et pourtant la virulence des bacilles est faible, puisque, inoculé à un cobaye le pancréas du chien ne lui donne qu'une tuberculose locale, qu'un chancre d'inoculation sans généralisation à aucun organe au bout d'un mois et demi.

Si l'on attend davantage, la virulence du bacille diminue encore : puis ceux-ci disparaissent sans que l'on puisse en retrouver un seul sur les coupes. A ce moment, le tissu conjonctif s'organise à la place auparavant occupée par les leucocytes. De glande il n'en est plus question depuis longtemps.

Avec un bacille de Koch peu virulent, on obtient, d'emblée, de la sclérose péri-canaliculaire, péri-artérielle ; souvent aussi la sclérose est péri-cellulaire, épaississant la trame conjonctive normale qui entoure chaque acinus et la rendant visible. La sclérose se développe progressivement.

Comme nous l'avons vu, la tuberculine produit le même effet et c'est par elle que l'infection paraît agir.

La localisation fréquente de la sclérose autour des canaux excréteurs tient, soit à une élimination du poison à leur niveau, soit à une infection ascendante consécutive, dont les cultures témoignent.

Cliniquement, la sclérose du pancréas par *infection ascendante* mérite d'ores et déjà son individualité. Nous avons déjà vu que tel était le mécanisme des nombreuses scléroses associées à la lithiase pancréatique, la présence des calculs faisant la preuve de l'infection.

D'autres cas non moins probants sont ceux dans lesquels la sclérose est associée à la suppuration des canaux. Le cas rapporté par LEVEN et que nous avons étudié (n° 120), en est un exemple typique : très petit cancer de la tête, sclérose de la glande entière, assez avancée. Dilatation des canaux remplis de pus. Ictère par compression du cholédoque. De même l'observation de GILBERT et GARNIER.

Enfin la coexistence de cette sclérose avec une infection hépatique ascendante prouve également un mécanisme de double ascension microbienne à point de départ duodénal.

C'est ainsi que RIEDEL (1) a rapporté 3 cas d'indurations de la tête du pancréas consécutive à la lithiase biliaire.

Dans un premier cas, on avait de l'ictère lithiasique. Cholécystostomie : au cours de l'opération, on voit une tumeur de la tête du pancréas, grossie comme une petite pomme, et dure comme du fer, qui sembla être du cancer. La malade fut suivie 27 mois : elle guérit complètement.

Dans un 2^e cas, coliques hépatiques, obstruction par un calcul. Opération : la tête du pancréas est extrêmement dure. Guérison : on ne sent plus l'induration du pancréas.

Dans un 3^e cas, il s'agit d'une femme opérée pour lithiase : le pancréas est extrêmement dur.

AUTOPSIE : pancréatite interstitielle.

(1) *Berlin. klin. Woch.*, 1896.

RAVAUT (*Soc. anat.*, 1897) relate un cas de lithiasé biliaire, avec abcès aréolaires du foie consécutifs et pylé-phlébite secondaire. La tête du pancréas était indurée; au microscope, travées conjonctives interacineuses et péri-vasculaires.

Ces 3 ordres de preuve sont valables : par contre, toute recherche bactériologique sur un pancréas sclérosé ne signifie rien. Car il y aura presque toujours infection dans ce cas. Mais cette infection sera généralement consécutive à la sclérose, et l'ordre des phénomènes ne sera pas indiqué par la seule recherche bactériologique.

Comme nous l'avons vu déjà, nous devons tenir compte, en effet, de toute lésion de la glande qui appelle l'infection ascendante (cancer, notamment, etc.).

Il en est de même en pathologie hépatique. Nous nous rappelons par exemple avoir ponctionné en 1895, avec M. ACHARD, un cancer du foie, sur le vivant, et en avoir retiré du coli-bacille.

Nous devons tenir compte aussi de tout ce qui peut *exalter la virulence des microorganismes intestinaux* : peut-être même l'obstruction des voies biliaires joue-t-elle par là le rôle de cause efficiente dans les pancréatites ascendantes et les scléroses consécutives (Cas de RIEDEL, de LEVEN, de GILBERT et GARNIER, etc.).

La fièvre typhoïde, le choléra, la dysenterie déterminent des scléroses. La *dysenterie*, le *choléra* agissent probablement en exaltant la virulence des coli duodénaux. Peut-être la *fièvre typhoïde* agit-elle de même ; peut-être ici, comme dans les lithiases, le bacille d'Eberth fait-il lui-même l'infection ascendante.

Nous avons eu l'occasion, grâce à l'obligeance de M. RENON d'étudier le pancréas d'une jeune malade de 20 ans, morte au déclin d'une fièvre typhoïde. Elle avait des plaques de Peyer très malades.

Son pancréas (n° 71) présentait : 1° une *inflammation des canaux* caractérisée par une desquamation épithéliale, une prolifération cellulaire, une infiltration de leucocytes jusque dans la lumière de quelques canaux, enfin une zone assez épaisse de sclérose.

2° Une sclérose assez marquée péri-lobulaire et consistant en grandes travées épaisses, assez bien organisées sans beaucoup de cellules.

3° Une sclérose diffuse péri-acineuse, avec exagération de la trame conjonctive normale : on observe une dépolarisation de l'acinus dont les cellules ne sont plus orientées suivant l'axe.

Les préparations montrent, dans les canalicules et autour des acini une assez grande quantité de bacilles dont un certain nombre en partie décolorés. Il est malheureusement impossible de dire si l'on a affaire à de l'Eberth comme c'est probable, ou à du coli, des cultures n'ayant pas été faites.

D'autres *infections générales* peuvent produire des lésions scléreuses du pancréas. Est-ce par l'intermédiaire d'infections ascendantes ? Le fait est possible, mais bien probablement les processus sont multiples : les microorganismes circulent et agissent par eux-mêmes : leurs toxines circulent et d'ailleurs sont peut-être, en partie, éliminées par le canal pancréatique comme par tant d'autres voies d'excrétion. Nous ne nous attarderons pas à des descriptions forcément un peu vagues, renvoyant pour la question du pancréas infectieux à l'article récent de KLIPPEL.

Dans les *états cachectiques*, RODIONOFF (*Rev. sc. méd.*, 1883) mentionne un processus interstitiel limité ou diffus. Une partie de ces lésions relève peut-être des infections ascendantes, si communes, comme on le sait, au cours des cachexies.

À côté des scléroses infectieuses, consécutives aux ascensions des microbes intestinaux, ou à des processus généraux, nous devons ranger les scléroses infectieuses *chroniques*.

La *syphilis* a été particulièrement étudiée chez le nouveau-né. D'après ODMASSON, KLEBS, BIRCH-HIRSCHFELD, FRIEDREICH, KARL HUBER, les lésions pancréatiques seraient fréquentes dans la syphilis héréditaire. Le pancréas est tantôt parsemé de petits nodules gommeux. Tantôt, et plus souvent, il est gros, dur, à hyperplasie interstitielle considérable.

On trouve au milieu du tissu conjonctif hypertrophié, des amas de cellules qui paraissent être plutôt des cellules de nouvelle formation que des débris de cellules pancréatiques.

Chez l'adulte, à côté de gommes décrites par ROSTAN, on trouve des indurations totales, ou des plaques cicatricielles (ROKITANSKY, LANCEREAUX).

Un malade de DROZDA avait un pancréas dur, blanc nacré, à noyaux caséeux, comprimant la veine splénique et la veine porte, déterminant

l'ascite, le développement d'une circulation collatérale abdomino-cutanée.

En somme, la syphilis constitue une forme de pancréatite chronique, sans grand élément caractéristique, ne s'individualisant que par son origine. Peut-être le traitement en permettrait-il la différenciation plus nette. Un cas de BATTLE semble appartenir à cette catégorie ; la tumeur disparaît après incision exploratrice et traitement ioduré.

La tuberculose a été longuement étudiée déjà (I, ch. 2). Nous avons vu que la sclérose produite expérimentalement, se retrouvait, cliniquement, chez un certain nombre de tuberculeux. A côté de formes légères et diffuses, on a des formes intenses (cas de JOLLY) se rapprochant des formes expérimentales. La tuberculose est d'après nous, une cause commune de sclérose pancréatique.

L'anatomie pathologique des scléroses pancréatiques sera rapidement résumée :

Macroscopiquement, la sclérose est totale ou partielle. Partielle, elle siège le plus souvent à la tête (infections ascendantes etc.), pouvant en imposer *a priori* pour un néoplasme (RIEDEL, ROLLESTON, BATTLE). Parfois, mais rarement, elle se localise à la queue (cas de SICARD, coïncidence avec une tuberculose du rein gauche).

Totale, elle peut déterminer l'hypertrophie (cas de MORACHE) ou l'atrophie (cas le plus fréquent) de la glande.

L'aspect varie suivant la quantité de glande saine et la disposition (périlobulaire ou diffuse) des travées : dans un cas, on remarque des bosselures très accentuées, multiples : dans l'autre la glande est uniformément atrophiée.

La couleur est, généralement blanche, parfois nacrée. L'atrophie s'accompagne comme toutes les atrophies, d'une prolifération de tissu graisseux qui comble les vides, de consistance molle, de couleur jaune, pénétrant parfois la glande. Sur les sections de la glande, on aperçoit, assez souvent les canaux très fortement dilatés, incapables de revenir sur eux-mêmes. On se rend compte aussi beaucoup mieux de la quantité restante de parenchyme glandulaire. On s'en rend compte

surtout sur les morceaux prélevés pour l'examen histologique et durcis à l'alcool. L'aspect du tissu de sclérose est alors bien différent de celui du parenchyme. Nous avons enfin parlé des cas où la sclérose était associée à la suppuration.

Histologiquement, la sclérose peut être modérée : ces lésions sont les plus favorables pour étudier le début du processus.

La sclérose peut débiter par les vaisseaux : elle débute, plus fréquemment, par les canaux. Parfois enfin, la sclérose débute autour de ces deux pôles. Des bandes de sclérose plus ou moins épaisses peuvent relier ces centres et déterminer des losanges glandulaires.

En d'autres cas, la sclérose se localise (et ce cas est fréquent) dans les fentes interlobulaires. Plus avancée, elle se ramifie comme les fentes mêmes entre les acini, les pénétrant parfois.

Enfin la sclérose peut être diffuse d'emblée et pénétrer les espaces inter et même intra-acineux.

Ces diverses localisations ne font, en somme, qu'accentuer un processus normal, car tous ces espaces sont à l'état normal remplis d'un tissu conjonctif extrêmement discret.

Cette voie est la voie naturelle suivie par les injections intra-glandulaires ; les hémorrhagies, irradiées autour d'un foyer la suivent également, se ramifient autour des acini. Les infiltrations leucocytaires, les invasions de micro-organismes suivent la même voie. Enfin les substances toxiques y laissent parfois une trace de leur passage sous la forme de dégénérescences glandulaires localisées suivant ces fentes.

Les rapports entre les scléroses péri-canaliculaires, péri-artérielles et la voie d'infection se déduisent aisément. Remarquons qu'un grand nombre d'infections générales paraissent atteindre surtout les voies d'excrétion comme si ces voies étaient utilisées pour l'évacuation de substances solubles.

Les rapports entre les scléroses périlobulaires, périacineuses, péri-cellulaires et leurs causes sont beaucoup plus difficiles à indiquer, car très généralement, ces diverses lésions coexistent sur une même préparation en proportions différentes.

La *genèse de la sclérose* comporte deux processus différents que

nous pouvons schématiser ainsi : ou bien la sclérose succède à un état aigu, ou bien elle s'établit d'emblée.

Lorsqu'elle succède à un état aigu, on trouve, au début, une prolifération intense des cellules glandulaires, puis une infiltration de lymphocytes ; le processus commence donc comme celui de la pancréatite aiguë. Mais à partir de ce moment, on constate une proportion de moins en moins élevée de leucocytes, une proportion de plus en plus considérable de cellules fixées, allongées, dirigées suivant un axe. Les unes décroissent, les autres augmentent. Assisté-t-on à la transformation des unes dans les autres ou à la disparition des premières, à la prolifération des secondes ?

Les leucocytes mononucléaires sont encore en nombre appréciable : les polynucléaires tendent à disparaître. En même temps, on aperçoit des fibres mal délimitées, prenant mal les colorants, ébauche première du tissu conjonctif. Ces fibres se modèlent, s'épaississent, se précisent, augmentent de nombre, sans qu'on en puisse déceler l'origine. A mesure que le tissu conjonctif augmente, les cellules conjonctives se font plus rares, et si la lésion est ancienne les cellules sont peu nombreuses.

Du côté des cellules glandulaires, on assiste aux dégénérescences suivantes : le plus souvent, au début du processus, une partie des cellules avoisinant les fentes subissent des dégénérescences aiguës : leur noyau ne se colore plus : leur protoplasma devient trouble, parfois vacuolaire, à limites indécises. D'autres fois, on observe sur des préparations fixées à l'Altmann ou au Flemming une infiltration graisseuse de ces cellules. Ces cellules dégénèrent ainsi rapidement, et c'est à leurs dépens que se fait la pénétration et la fixation des leucocytes.

Le tissu de sclérose une fois établi, l'on observe souvent sur les parties lobulaires réduites et dissociées des amas d'acini ou de cellules en dégénérescence graisseuse.

On assiste souvent à une lésion des cellules glandulaires décrite sous le nom d'hydropisie des cellules.

On peut constater parfois une transformation des cellules en véritables cellules adipeuses, à faible protoplasma limitant une masse de graisse.

On voit enfin parfois un essai de prolifération glandulaire, 1^{er} stade d'une irritation faible : les cellules multiplient leurs noyaux sans diviser leur protoplasma. On a alors affaire à des cellules glandulaires multinucléaires, à de véritables cellules géantes, analogues à celles qu'on rencontre en maintes circonstances (autour de corps étrangers, etc.).

Le reste des acini et des cellules, à quelque distance des fentes, est toujours remarquable par la vitalité des éléments, qui présentent une forme et une colorabilité parfaitement normales. On est souvent étonné, de trouver au milieu d'un tissu de sclérose des groupements d'acini dont le pourtour subit la dégénérescence graisseuse marquant ainsi l'extension de la lésion, mais dont le centre est remarquablement normal.

Un autre fait remarquable consiste dans la dilatation des canaux, parfois énorme, en l'absence de toute rétention. La sclérose du tissu ambiant agit certainement ici comme pour les bronches, en tendant excentriquement les parois et les empêchant par leurs adhérences scléreuses périphériques de revenir sur elles-mêmes.

On est également frappé de voir les cellules de certains canaux persister à peu près intactes au milieu d'un tissu complètement scléreux.

Enfin les ganglions nerveux apparaissent parfois au milieu de la sclérose : ils sont très malades (émigration du noyau à la périphérie, chromatolyse périphérique).

À côté de la sclérose succédant à la forme aiguë, la *sclérose d'emblée*,

Celle-ci paraît plus mystérieuse encore. Car elle n'est accompagnée d'aucune prolifération cellulaire. On voit un épaissement graduel des logettes conjonctives qui entourent chaque acinus, et, peu à peu, la trame normale s'épaissit au point d'enserrer le tissu glandulaire, en partie dégénéré et de prendre sa place.

Ici donc, ni infiltration de leucocytes, ni prolifération de cellules conjonctives. On assiste à une simple hyperproduction de fibrilles conjonctives, la reproduction de ces fibrilles étant aussi énigmatique que leur production normale.

La grosse question histologique de la sclérose consiste à savoir

quelle filiation unit la cellule glandulaire, la cellule conjonctive, le leucocyte.

La théorie de l'*indifférence cellulaire*, établissait un rapport entre la prolifération irritative des cellules glandulaires, au début du processus, et l'accumulation contemporaine des leucocytes. Elle faisait dériver l'un de l'autre (rétour à l'état embryonnaire).

Cette théorie doit être, selon nous, abandonnée malgré les essais de réhabilitation auxquels elle donne lieu. Dans le cas particulier, nous ferons simplement la remarque que, souvent, les cellules glandulaires, après leur essai de prolifération dégénèrent et qu'on les trouve alors en dégénérescence graisseuse, en train de disparaître par conséquent et non de se transformer.

Les discussions qui partagent actuellement les histologistes ont trait à la *filiation possible entre les leucocytes et les cellules conjonctives*.

On assiste à une accumulation de leucocytes ; ultérieurement, on constate un nombre croissant de cellules conjonctives : est-ce transformation ?

La plupart des histologistes n'admettent pas ce processus : pour eux les leucocytes viennent, puis, leur œuvre finie, disparaissent. Les cellules conjonctives du voisinage, ayant le terrain déblayé, peuvent alors proliférer.

D'après METSCHNIKOFF, les lymphocytes du début donnent naissance, d'une part aux leucocytes polynucléaires dont le rôle est tout de combat, qui viennent au moment de la lutte et repartent après. Les lymphocytes donnent, d'autre part, naissance aux grands mononucléaires dont le rôle est moins net, et qui semblent pouvoir se fixer.

On observerait tous les intermédiaires entre les cellules mobiles et les cellules fixes, entre les lymphocytes et les mononucléaires d'un côté, les cellules conjonctives de l'autre.

Cette théorie rend beaucoup mieux compte des choses, ce qui est peu. Elle a pour elle des faits qui paraissent exacts, ce qui est beaucoup.

L'expérience qui consiste à injecter en un point quelconque de l'organisme des poudres colorées, que l'on retrouve, au niveau

d'une néoformation conjonctive dans des cellules fixes (Louis QUER-
TON) paraît en particulier concluante.

La remarquable découverte par RANVIER des clasmatoocytes, cellules
fixées, dérivant des cellules mobiles, tout en concernant un phéno-
mène différent, donne à cette théorie l'appui d'une comparaison et
d'une analogie.

Sur le terrain même des faits, il nous a paru le plus souvent pos-
sible d'observer tous les intermédiaires morphologiques entre les
leucocytes les plus typiques et les cellules conjonctives. Il nous a
paru, de même, que le fait pour les cellules conjonctives de diminuer
rapidement de nombre à la fin du processus d'organisation, sans
entrer en dégénérescence, impliquait pour elles la faculté de redeve-
nir mobiles à un moment donné, comme elles avaient eu la faculté de
se fixer quelque temps auparavant.

La seule différence qui nous paraisse actuellement irréductible,
est la faculté, pour les cellules conjonctives, de s'anastomoser réci-
proquement, faculté que n'ont jamais présentée les cellules directement
dérivées des leucocytes. Cette différence, on le voit, est affaire de
détail et n'a probablement rien de définitif.

Sans apporter au débat de preuves convaincantes, nous pensons
donc, avec METSCHNIKOFF, que tous les intermédiaires peuvent exister
entre les leucocytes (lymphocytes, mononucléaires) et les cellules
fixes, et que, dans le processus de sclérose, les leucocytes se fixent
en grande partie. Une partie se mobilise à nouveau ultérieurement,
toute inflammation ayant cessé.

En somme, les leucocytes accourent à la défense de la glande :
l'ennemi une fois chassé, certains campent et se fixent. Ce n'est
qu'après pacification complète qu'une partie des défenseurs repart,
les autres demeurent à l'état de colons sur le territoire réorganisé,
dont ils remplacent les premiers possesseurs.

Un autre gros problème touchant la sclérose a trait à la formation
des fibres conjonctives.

Nous avons vu que ce processus pouvait exister seul ou lié au
précédent. Dans les deux cas, il éveille les mêmes interrogations.
D'où viennent ces fibrilles ? Quel rôle ont les cellules dans leur pro-

duction ? Il semble que, la production spontanée de fines travées de fibrine nous fournit, au moins, une comparaison, tout en étant elle-même bien énigmatique.

Les symptômes cliniques des scléroses pancréatiques sont encore mal définis : ils consistent encore essentiellement en signes d'insuffisance des diverses fonctions physiologiques de la glande : tel sera l'objet de notre troisième partie.

TROISIÈME PARTIE

ÉTAT DES FONCTIONS PHYSIOLOGIQUES AU COURS DES PANCRÉATITES.

Après avoir étudié les causes et les lésions des pancréatites, nous allons examiner rapidement ce que sont devenues, dans les différents cas, les fonctions de la glande. Cette étude, malgré les plus heureuses découvertes, est à peine ébauchée. C'est pourtant elle qui donnera le mieux les règles cliniques qui nous manquent encore.

Le pancréas a deux fonctions connues : une fonction digestive, une fonction glycémique. Nous les examinerons l'une après l'autre.

CHAPITRE PREMIER

Etat de la fonction digestive au cours des pancréatites.

On admet, en général, trois sortes d'action de la glande sur les aliments : la sécrétion pancréatique peut transformer les albuminoïdes en tryptones solubles, les graisses en savons, les matières amylacées en glycose. Tous corps assimilables et absorbés.

Cette fonction est si importante que le *pancréas seul peut suffire à l'élaboration digestive*. Récemment, en effet, plusieurs expérimentateurs ont supprimé l'estomac, en suturant le duodénum à l'œsophage (KAISER, CARVALLO et PACHON, de FILIPPI). Les fonctions diges-

tives ont continué sans aucun trouble. On cite même des exemples chirurgicaux analogues chez l'homme, tel est le cas de SCHLATTER qui, sur une femme âgée de 57 ans, pratiqua la résection totale de l'estomac pour un néoplasme étendu. Cette femme commença, dès le 20^e jour, à manger des aliments de toutes sortes (viande, poulet, graisses, lait etc.). Elle engraisa de 4 kilogrammes en deux mois. L'examen des matières fécales et des urines, montra que l'utilisation des matières azotées se faisait normalement. Les urines ne contenaient pas beaucoup d'indol ni de scatol, preuve que les putréfactions intestinales n'étaient pas exagérées.

Le pancréas, à lui seul, suffit donc à la digestion des albuminoïdes.

De même, on peut voir la sécrétion biliaire supprimée ou détournée (fistule) pendant un temps fort long, sans que la résorption des graisses soit supprimée, LENTZ, BIDDER et SCHMIDT (proportion de graisses résorbées 20 0/0) VOIT, (40 0/0), ROHMANN, MULLER MUNK, DASTRE ; HEDON et VILLE ont même trouvé une résorption de 69 0/0. Si le pancréas suffit, à peu près seul à l'élaboration des aliments, par contre chacune de ses fonctions est doublée par celle d'un autre organe (sécrétion gastrique, biliaire, intestinale) en sorte qu'inversement, *l'extirpation complète du pancréas ne suffit pas non plus à entraver l'assimilation.*

Chaque organe digestif a son organe vicariant, les maladies de l'un d'eux ne suspendent pas la fonction, tant que l'autre est intact.

Le pancréas, malade, ne trahira donc pas forcément son altération par des troubles digestifs, si l'estomac d'une part, le foie de l'autre sont en bon état, tout au plus se produira-t-il une assimilation de moindre quantité, phénomène difficile à apprécier, surtout en clinique.

EXPÉRIMENTALEMENT, le processus a été, du reste, étudié pour les graisses et les matières albumoïdes :

a) *Graisses.* — ABELMANN (1) après extirpation totale du pancréas, trouva dans les fèces la totalité des graisses ingérées. Si, par contre, il laissait la queue du pancréas (tout apport de suc pancréatique dans

(1) ABELMANN, *Inaug. diss.*, Dorpat, 1890.

l'intestin se trouvant naturellement supprimé), il observait une résorption de 50/100 pour les graisses, de 80/100 même, pour les graisses émulsionnées du lait.

VAUGHAN, HARLEY (1), puis HÉDON et VILLE ont repris la question.

HÉDON et VILLE (2) ont vu, contrairement à ABELMANN, que, même après extirpation complète du pancréas, il y a résorption des graisses (48/100 dans un cas). Le chyle en contient, du reste.

Enfin ces auteurs ont étudié la résorption des graisses après fistule biliaire et extirpation du pancréas. Ils ont encore trouvé une résorption de 10/100 des graisses non émulsionnées, de 22/100 des graisses émulsionnées du lait.

La différence entre les quantités de graisses ingérées et évacuées dans les fèces n'indique peut-être pas, du reste, absolument la quantité de graisse résorbée; et l'on doit tenir compte, tout autant, des décompositions microbiennes subies dans l'intestin que du rôle propre à la muqueuse intestinale. La mutation des graisses est, du reste, encore pleine de mystère, et la lipase de M. HANRIOT joue peut-être également son rôle, même dans l'absorption. Disons pourtant que LEVIN (3), ayant introduit dans une anse intestinale isolée (fistule de Thiry) des matières grasses, les ayant mises ainsi à l'abri des sécrétions biliaires et pancréatiques, n'obtint, dans les villosités et dans le chyle, aucune résorption.

b) Pour entraver l'élaboration des albuminoïdes, le processus morbide devra porter à la fois sur l'estomac et sur le pancréas (par exemple, néoplasme étendu propagé de l'un à l'autre).

Expérimentalement, on devrait faire l'extirpation du pancréas sur un animal déjà dépourvu d'estomac. Il est probable que les troubles généraux succédant à une telle mutilation compliqueraient beaucoup les résultats.

Après extirpation du pancréas seul, les albuminoïdes sont en partie assimilés. Néanmoins, nous rappellerons qu'alors les troubles nutritifs sont extrêmement intenses. Les chiens présentent une vo-

(1) VAUGHAN, HARLEY, *Journ. of phys.*, 1895.

(2) HÉDON et VILLE, *Archiv. physiol.*, 1897.

(3) LEVIN, *Pflüg. Arch.*, 1896.

racité remarquable, un amaigrissement très rapide. Les selles montrent parfois des aliments mal digérés, fibres musculaires, etc. Elles présentent une fétidité particulière: les hémorrhagies sont fréquentes. La survie est de 1 à 3 mois. Après dépancréatisation et fistule biliaire, les animaux sont plus voraces encore, maigrissent encore plus rapidement, et survivent seulement de 10 à 20 jours (HÉDON). Les phénomènes de putréfaction intestinale et les troubles trophiques de la muqueuse (hémorrhagies) sont très marqués.

Dans le cours de nos expériences, nous avons toujours remarqué cet amaigrissement très rapide des chiens à pancréas malade, et cela d'une façon très indépendante du diabète qui, le plus souvent, manquait. Nous citerons, notamment, les exemples de chiens ayant reçu dans le pancréas de l'alcool naphtolé, de la tuberculine, de la papaine. Certains d'entre eux étaient devenus squelettiques.

Nous avons observé le même fait à propos de chiens dont le pancréas avait été expérimentalement infecté. Mais, dans ce cas, nous ne pouvions dire ce qui, dans l'état général, était attribuable à l'infection.

Toujours, nous avons pu faire le diagnostic de présence ou d'absence de lésion pancréatique d'après l'amaigrissement de nos animaux.

La voracité des animaux à pancréas malade était très grande. Plusieurs d'entre eux mangeaient leurs matières fécales, riches encore en matériaux assimilables. Ces fèces présentaient souvent un aspect gras, une odeur fétide. La soif paraissait par contre, comme la polyurie, liée surtout au diabète et manquer en partie lorsque manquait la glycosurie.

CLINIQUEMENT, les mêmes phénomènes nutritifs sont observés au cours du diabète pancréatique et le grand mérite de LANCEREAUX consiste à avoir relié l'un à l'autre ces deux termes: amaigrissement rapide et lésion pancréatique.

Mais chez l'homme, comme sur nos animaux, l'*amaigrissement* ne marche pas toujours de pair avec la glycosurie. Il a été signalé, dans plusieurs cas avec la mention expresse qu'il n'y avait pas de glycosurie. L'amaigrissement, dans le cancer de la tête du pancréas, est

rapide et excessif. Il l'est davantage encore dans les cas fréquents de cancer avec compression du cholédoque.

La *voracité*, ici encore, est excessive : elle paraît, du reste, plus en rapport avec l'intensité de la dénutrition générale qu'avec la quantité, assez faible, de matériaux rendus sans être assimilés.

Peut-on préciser cliniquement le problème ? Se rendre compte de la proportion d'aliments élaborés ? Cette recherche dans les selles est longue, délicate, répugnante. Elle ne deviendra jamais un procédé de diagnostic clinique.

Tout au plus, dans les cas tout à fait typiques, attirera-t-elle l'attention :

Ce défaut d'assimilation portera, d'une part sur les graisses, d'autre part sur les albuminoïdes.

a) Pour les *graisses* un grand nombre d'auteurs ont insisté notamment sur la *stéarrhée*, sur les *vomissements graisseux*, sur la *lipurie*, symptomatiques d'une pancréatite.

Longtemps avant les travaux de CL. BERNARD, et la découverte du ferment saponifiant, KUNTZMANN (1820), BRIGHT (1833), UNCKELL (1836) ont signalé la présence de selles graisseuses au cours de maladies du pancréas.

Depuis la découverte de CL. BERNARD, les faits se sont multipliés, acquérant une véritable valeur.

Ce sont parfois de petites boulettes grosses comme des pois, blanches, onctueuses, solubles dans l'éther, combustibles. D'autres fois, ce sont des taches huileuses à la surface du liquide.

BONNAMY recommande, en cas embarrassant, d'extraire par l'éther les graisses et d'y tremper un papier qui reste transparent. En décantant l'éther, en l'évaporant, on peut recueillir la graisse, on peut l'enflammer ou l'examiner histologiquement.

FRIEDREICH, ZIEHL ont décrit l'aspect microscopique des cristaux, en faisceaux, solubles dans l'éther.

Il semble que cette graisse provienne des corps gras ingérés et non assimilés. C'est évidemment la règle. Pourtant CLARCK, ANCELET, FRIEDREICH, insistent sur ce fait que, toute ingestion de graisse étant supprimée, la stéarrhée peut persister. S'agit-il de graisse antérieu-

rement ingérée et retenue ? FRIEDREICH suppose que cette graisse provient de la désassimilation des tissus et qu'elle est en rapport avec l'amaigrissement des malades.

Peut-être y a-t-il, en certains cas, une véritable élimination de graisse par l'intestin.

Nous rapprocherons, quant à nous, ces cas de ceux dans lesquels, sous l'influence d'une maladie du pancréas, des troubles considérables se remarquent dans la mutation des graisses organiques.

A côté du diabète maigre, on a des diabètes pancréatiques avec d'incroyables surcharges adipeuses en certains points (transformation graisseuse du pancréas, surcharge considérable de graisse dans l'épiploon, le mésentère, le tissu péri-rénal, etc.).

Nous avons eu l'occasion de pratiquer ces jours-ci (n° 140) l'autopsie d'un diabétique âgé (72 ans), légèrement amaigri vers la fin, mais gras encore, urinant seulement deux litres, avec 50 grammes de sucre total en moyenne. Cet homme présentait le type du diabète gras. Il mourut de gangrène diabétique de la jambe avec oblitération complète de la fémorale.

Or à l'autopsie, le pancréas était, en presque totalité, transformé en une masse de graisse ; quelques rares lobules seuls étaient visibles.

L'épiploon, le mésentère, la surface de l'intestin, du cœur, le tissu péri-rénal surtout présentaient une quantité colossale de graisse. Le foie était gras, le rein aussi. La couche sous-cutanée avait beaucoup diminué, et c'était la partie la moins adipeuse. Au microscope, dégénérescence graisseuse très avancée du foie et du pancréas. Malgré les apparences, ce diabète était donc, au moins en partie, un diabète pancréatique.

Nous signalerons aussi les métamorphoses graisseuses observées au cours de maladies aiguës du pancréas sans diabète, et reproduites expérimentalement. Ces lésions de nécroses graisseuses ont été surtout bien étudiées par LANGERHANS, PONFICK, BALSER, FITZ, CHIARI, chez l'homme. DETTMER, HILDEBRAND, KORTE, WILLIAMS, FLEXNER expérimentalement, ont bien étudié ce processus, à peine mentionné en France.

Enfin nous signalerons des cas de lipurie qui s'en rapprochent. TULPIUS (1685) les avait déjà signalés. ELLIOTSON (1833) appelle aussi l'attention sur elles. MARSTON (1854) signale la lipurie chez un

malade de 35 ans dont le pancréas était atrophié, les conduits excréteurs oblitérés. BOWDITSCH constate la lipurie chez un malade à l'autopsie duquel le pancréas était en partie détruit (1).

D'une part donc, *stéarrhée* en l'absence de toute ingestion de graisse, d'autre part *lipurie*.

Infiltration graisseuse complète en certains cas de diabète pancréatique.

Nécroses adipeuses bien étudiées et reproduites au cours de pancréatites :

Ces faits paraissent indiquer un rôle spécial du pancréas dans l'élaboration des graisses, bien distinct du rôle digestif de son ferment saponifiant. Ce ferment est-il directement en jeu ? la glande préside-t-elle par une autre diastase à un autre ordre de phénomènes, de même que l'action est double sur les hydrocarbonés (d'une part action formatrice de sucre aux dépens des amylacés, par l'intestin, de l'autre, action destructrice du sucre (glycolyse) du côté de la sécrétion interne.

Plusieurs exemples sont bien connus de cet antagonisme entre les sécrétions d'une même glande (pouvoir coagulant et anti-coagulant des leucocytes, du foie, etc.). De même on entrevoit la possibilité d'une double action antagoniste du pancréas sur les graisses.

Cette question est, du reste, tout entière à créer, et nous l'indiquons simplement ici.

b) Les constatations faites quant au pouvoir digestif *des albuminoïdes*, au cours de pancréatites aiguës ou chroniques, sont beaucoup moins fréquemment notées : nous avons vu que la sécrétion gastrique seule était, en général, suffisante.

Nous citerons pourtant l'observation curieuse de FLES, citée par Friedreich.

Le malade, diabétique, rejetait une grande quantité de fibres musculaires non digérées. Il mangeait beaucoup de lard et de viande. On lui fit prendre chaque jour un pancréas de veau : graisse et fibres disparurent des selles.

L'expérience, plusieurs fois répétée, donna le même résultat. A l'au-

(1) Voir la revue générale de ROBERT (*Schmidt's Jahrbucher*, 1881) sur la lipurie.

topsie, on trouva une telle atrophie du pancréas que l'on ne put pas reconnaître le canal.

A ces troubles digestifs se relie le syndrome bien peu précis, entrevu par CORVISART, puis par GERMAIN SÉE, et décrit sous le nom de dyspepsie pancréatique (Douleurs abdominales, coliques, pyalisme (?), diarrhée dite pancréatique (?), etc.).

Les faits existent certainement, de troubles digestifs attribuables à la glande. Mais ils sont bien difficiles à diagnostiquer et restent toujours vagues.

Nous rapporterons enfin à l'action du suc pancréatique le dédoublement du salol en acide phénique et acide salicylique, ce dernier passant dans les urines où on le reconnaît par le perchlorure de fer.

L'absence d'acide salicylique dans l'urine après ingestion de salol constituerait une preuve d'insuffisance pancréatique. Cette réaction décrite par VON NENCKI et SAHLI (1) serait très pratique et très utile. Elle semble malheureusement ne pas mériter une entière créance.

Nous avons entrepris une série d'expériences, sur les différents signes qui semblent accompagner l'insuffisance pancréatique digestive. Nous ne ferons qu'en signaler le plan général. Car nos résultats sont encore très incomplets.

Une première question consiste à se demander si la sécrétion vicariante du suc gastrique ne devient pas particulièrement active en l'absence du suc pancréatique, à faire, en somme, l'étude du chimisme gastrique chez les diabétiques.

Une autre série de recherches nous a conduit à isoler dans de doubles enveloppes, l'une albumineuse interne, l'autre grasseuse externe, un principe chimique passant ensuite dans l'urine (Kl par exemple, acide salicylique etc.) : la double digestion de l'enveloppe ne pouvait se faire que par le suc pancréatique, et le passage du corps décelable dans l'urine était synonyme de digestibilité des deux enveloppes.

Enfin, nous avons pensé pouvoir retrouver et caractériser les ferments pancréatiques dans les selles en accélérant par un léger

(1) SAHLI, *Sem. méd.*, 1886.

purgatif le mouvement péristaltique. On se débarrasse en bloc de l'action des micro-organismes par un antiseptique puissant qui n'agit pas sur les ferments (acide cyanhydrique, cyanures). La recherche serait négative en cas d'insuffisance pancréatique.

Ces expériences seront communiquées, si leurs résultats complets sont satisfaisants.

CHAPITRE II

Etat de la fonction glycosurique au cours des pancréatites.

A côté des troubles de la sécrétion intestinale, nous devons étudier les troubles de la sécrétion interne. On n'en connaît, jusqu'à présent, qu'un seul terme, la *glycosurie*. D'autres seront probablement découverts, telle l'action du pancréas sur la mutation des graisses, phénomène du reste, encore inconnu.

Quels rapports existent actuellement entre le diabète et les affections du pancréas ? La question est vieille, puisque COWLEY (1788), CHOPART, BRIGHT (1834), ROKITANSKY signalaient déjà ce rapport. CL. BERNARD cite également deux cas de diabète avec altération du pancréas, sans se croire en droit de généraliser. BOUGHARDAT est plus affirmatif. Puis ce sont les travaux de POPPER, RECKLINGHAUSEN, GRIESINGER, FRERICHs, HARLEY, SEEGEN, KLEBS, MUNK-PINK, HEIDENHAIN, CANTANI, etc., etc. LANCEREAUX décrit une forme clinique, celle du diabète maigre, spéciale aux lésions pancréatiques. L'histoire clinique du diabète pancréatique a fait, depuis Lanceriaux, peu de progrès et semble même s'être singulièrement compliquée depuis les multiples travaux des physiologistes.

Ceux-ci, depuis les mémorables recherches de V. MEHRING et MIN-KOWSKY, ont établi une succession de faits intéressants, mais bien souvent contradictoires. La théorie qui s'en dégage est, plus que jamais, confuse, touffue, souvent en désaccord avec les faits cliniques.

Nous résumerons en quelques lignes, l'état actuel de la question.

Un fait fondamental, admis par tous, est le suivant (MEHRING et MINKOWSKY) :

L'extirpation *totale* du pancréas détermine toujours la glycosurie. La glande agit donc pour empêcher la glycosurie. Comment agit-elle ?

Deux théories sont en présence : la glande agit par l'intermédiaire du foie, régulateur des échanges sucrés ; ou bien elle agit directement sur la nutrition générale de tout l'organe même.

A. Théorie hépatique. — La glande peut agir sur le foie :

a) *Par acte réflexe nerveux* (THIROLOIX, CAVAZZI).

Cette théorie paraît exacte (glycosurie légère à la suite d'irritations ou de sections glandulaires, se montrant fréquemment pendant quelques heures ou quelques jours, dans beaucoup de nos expériences).

Cette action n'a rien de spécifique : elle est banale, commune à beaucoup d'autres excitations nerveuses (section du sciatique, irritation de la moelle, glycosurie liée au goître exophtalmique etc.). Cette glycosurie légère, transitoire, n'a jamais le caractère de la glycosurie diabétique intense et persistante. Dans nos expériences, cette glycosurie cesse complètement après quelques jours, et ce n'est qu'au bout d'un certain temps que commence (lorsqu'elle apparaît) la véritable glycosurie diabétique.

Nous devons donc mettre à part ces faits exacts, mais d'un autre ordre, qui, déjà, compliquaient la question.

Une preuve péremptoire que ce mécanisme accessoire ne suffit pas à l'explication du phénomène est donnée par l'expérience fondamentale de la greffe de Mehring et Minkowski.

Une partie de glande greffée sous la peau, puis sectionnée, n'ayant plus aucune connexion nerveuse ni canaliculaire avec l'ancienne glande, empêche le diabète après extirpation du reste de la glande (1).

β) La glande agit par sa sécrétion interne sur le centre glycosé-formateur bulbo-médullaire.

(1) Peut-être pourrait-on invoquer la présence de ganglions intra-glandulaires assez nombreux et la régénération des conducteurs, pour enlever à cette expérience en deux temps une partie de sa portée (?).

CHAUVEAU et KAUFMANN ont, en effet, montré que l'intégrité des centres bulbo-médullaires, régulateurs de l'activité hépatique est nécessaire pour observer les effets de dépancréatisation.

Cette condition est suffisante : elle n'est pas nécessaire. Car ces mêmes auteurs ont démontré que l'énervation complète du foie n'empêche en rien le diabète pancréatique.

γ) On doit donc invoquer aussi une *action directe de corrélation entre les deux glandes*.

L'idée que l'on peut se faire de cette action directe est encore tout hypothétique.

MINKOWSKI a montré que le foie d'animaux privés de pancréas ne contient plus de glycogène.

Nous connaissons, d'autre part, un certain nombre d'agents qui favorisent la transformation et la fixation du glycogène (bicarbonate de soude, antipyrine, boldo, glycérine, extrait hépatique, etc.).

MONTUORI a fait deux expériences intéressantes qui devront être répétées : sur un chien dépancréaté, l'injection d'extrait de pancréas dans la veine porte diminue la proportion de sucre excrété. Sur un autre chien, la ligature des veines pancréatiques ayant augmenté le sucre du sang, l'injection forte d'extrait pancréatique fait baisser le taux du sucre (1).

Il semble que cette explication contienne une part de vérité. Mais nous connaissons à nouveau bien mal, depuis les recherches de SEEGEN, de PAVY, les relations du sucre et du glycogène : et la transformation de l'un en l'autre est pleine d'obscurités.

Notons aussi que, bien souvent, une accumulation considérable de glycogène existe chez les diabétiques, dans le foie, le rein, les muscles, etc.

B. Théorie générale. — La sécrétion du pancréas agirait, non plus sur le foie, mais sur l'ensemble de la nutrition.

Cette question est très difficile à trancher. Les auteurs ne peuvent même pas se mettre d'accord sur le problème, qui paraît si simple,

(1) Cliniquement, aucun fait d'opothérapie pancréatique n'a donné de résultat certain.

de savoir si l'on a *hyperproduction* (CHAUVEAU et KAUFMANN) ou *hypodestruction* de sucre (BOUGHARD, LÉPINE).

L'action pancréatique peut s'exercer par excitation réflexe, par excitation bulbo-médullaire, ou directement par un produit de sécrétion.

Cette dernière théorie est très habilement et très vaillamment soutenue par LÉPINE : ce savant admet que, normalement le pancréas sécrète un ferment glycolytique, dont la présence dans le sang avait été déjà entrevue par CLAUDE BERNARD. La destruction du pancréas amenant la suppression du ferment, on a une hypodestruction de sucre et une hyperglycémie consécutive.

On le voit, chaque théorie s'appuie sur des faits exacts. Le problème, qui était, un moment, apparu si simple, s'est de nouveau compliqué. On n'entrevoit pas, à l'heure actuelle, de cause unique, de laquelle découlent toutes les autres. Le pancréas agit, probablement à la fois sur la glande hépatique, sur le rein, sur la nutrition générale, sur le système bulbo-médullaire, etc.

Un seul fait physiologique apparaît certain : c'est que la suppression totale de la glande, provoque la glycosurie : c'est qu'il suffit de $\frac{1}{10}$ de glande pour éviter le diabète.

Ces résultats sont-ils d'accord avec les faits cliniques ? Dans les cas de diabète, observe-t-on une disparition complète de la glande ? non, il ne s'agit plus alors de la persistance du $\frac{1}{10}$ de glande, mais d'une proportion beaucoup plus forte (plus des deux tiers parfois).

On observe la glycosurie dans un certain nombre de cas de cancer de la tête. Plus de la moitié de la glande est le plus souvent intacte.

Dans les scléroses, un grand nombre d'éléments histologiques paraissent conservés et l'on a pourtant du diabète.

Inversement, des cas très accentués de destruction glandulaire ne s'accompagnent pas de diabète. Au cours de pancréatites hémorragiques, la presque totalité de la glande a disparu, sans que l'on observe de glycosurie.

Il en est de même dans les pancréatites suppurées. Nos expériences reproduisent, très nettement, des cas analogues. Celles qui nous ont offert de la glycosurie n'étaient pas celles où le pancréas était davantage altéré. Bien loin de là : tel le cas n° 62 (alcool naphtolé) où

la sclérose entourait un très grand nombre d'acini intacts ; tel le cas (n° 66) (tuberculose), où dans les points les plus malades, une partie des cellules glandulaires paraissait bien portante. Par contre, nous avons, souvent, obtenu des altérations presque totales sans glycosurie (cas nos 121, 131, tuberculose, cas n° 143, pancréatite hémorrhagique consécutive à la papaïne; cas n° 144, pancréatite hémorrhagique chez l'homme). Après injection de paraffine ou de suif, on obtient de même un moignon de glande informe ; on n'a, pourtant, pas de glycosurie. Par contre, l'extirpation du moignon suffit à la provoquer.

C'est sur ce point bien spécial que toute l'attention des physiologistes devra se porter. Il sera nécessaire de déterminer, avec précision, la proportion de glande suffisante pour éviter le diabète, suivant les différents cas, suivant la vitesse du processus, enfin et surtout suivant l'altération des autres organes. Nous avons commencé des expériences dans ce sens, dont les premiers résultats paraissent satisfaisants. Pour le moment, nous pensons que c'est, en partie, dans l'altération des autres organes (et du foie en particulier) que nous devons chercher l'explication de ce paradoxe : une parcelle insignifiante de glande empêchant le diabète physiologique, une quantité parfois considérable, ne l'empêchant pas toujours en clinique.

Dans des expériences faites avec notre excellent maître, M. GILBERT (1), nous avons vu que l'extrait hépatique agissait sur la glycosurie provoquée, d'une part, et d'autre part sur le diabète humain. Si nous injectons à deux lapins 10 grammes de sucre dans les veines, 4 grammes passent dans les urines du lapin normal, l'élimination commençant immédiatement ; 2 grammes environ passent dans celles du lapin qui reçoit en même temps de l'extrait de foie. Cette proportion serait encore moindre si le début de l'élimination n'était pas immédiat. On n'observe, du reste, rien de pareil avec l'extrait de pancréas, du moins dans les conditions où nous nous sommes placés.

Cette expérience se réclame de raisons de même ordre que celles invoquées pour la sécrétion interne du pancréas : action hépatique et

(1) GILBERT et CARNOT, *C. R. Soc. biologie*, 1896-97 ; *Sem. médicale*, 1897.

fixation du glycogène ; action générale et augmentation de la destruction du sucre.

Elle semble prouver que le foie normal agit par lui-même, ajoutant peut-être son action à celle du pancréas. Si le foie est normal, une très minime quantité de pancréas est nécessaire. S'il est malade, une beaucoup plus grosse quantité de pancréas est nécessaire pour éviter la glycosurie. S'il est malade davantage encore, le pancréas, même intact, ne suffit pas à conjurer la glycosurie : on a le diabète gras hépatique.

Ce que nous disons du foie, parce que nous l'avons étudié, nous pouvons très probablement l'étendre à d'autres tissus, à la façon dont se font les oxydations générales etc.

Nous avons vu avec M. Gilbert que les muscles notamment, avaient un faible pouvoir analogue vis-à-vis du sucre. Les muscles du fœtus qui fixent le glycogène, ont ce pouvoir beaucoup plus accentué, mais moins que le foie.

En d'autres termes la propriété du pancréas ne lui est pas spéciale, mais elle est en lui plus développée qu'ailleurs. Il en est du reste ainsi de toutes les fonctions glandulaires.

Donc, à côté du diabète pancréatique pur, celui des physiologistes, extrêmement rare chez l'homme, à côté du diabète gras, arthritique, le plus fréquent, attribuable, en partie au foie d'après nous, en partie au mode de nutrition générale (ralentissement, BOUCHARD), nous avons toute une classe de transition. Le pancréas est malade : mais la quantité de glande intacte serait plus que suffisante, expérimentalement, pour éviter le diabète. Elle serait également suffisante si, par l'état de son foie, ou de sa nutrition générale, le diabétique n'était un prédisposé. Certains sujets s'accommodent fort bien d'un quart de pancréas ; pour d'autres, la glande entière est nécessaire. On trouve du reste, d'un sujet à l'autre, des variations considérables de volume de la glande.

Nous pensons donc que les différences d'altération trouvées aux autopsies de diabétiques s'expliquent par l'existence de ces formes mixtes, le détail du mécanisme invoqué nous échappe encore. A cette conception se rattachent aussi les cas de diabète à type fran-

chement gras, comme celui que nous avons cité dans ce chapitre (n° 140), et chez lequel on trouve une grosse altération du pancréas, avec foie gras du reste. BAUMEL (*Montpellier Médical*, 1881) a cité un cas analogue. Comme les autres glandes, le pancréas est plus ou moins insuffisant. Dans la majorité des diabètes, son rôle n'est pas unique : mais ses altérations comptent au même titre que celles du foie, du rein, etc.

Elles peuvent être discrètes, comme dans la série de cas de diabète rapportés par LEMOINE et LAUNOIS (*Arch. méd. exp.*, 1891).

Quelles sont, maintenant, les *causes pathogéniques du diabète pancréatique humain* ?

Le *cancer du pancréas*, que nous avons éliminé du cadre de cette étude, donne parfois lieu à de la glycosurie : la statistique la plus complète est fournie par MIRALLIÉ (*Gaz. hôp.*, 1893), dans un très intéressant article auquel nous renvoyons : 50 fois, le sucre a été recherché ; 13 fois la glycosurie existait ; 37 fois, elle manquait.

La glycosurie n'apparaît qu'après un temps assez long. Elle disparaît à la fin de la maladie.

BARD et PIC, revenant tout récemment sur la question (*Rev. médecine*, 1897) qu'ils avaient, pour ainsi dire créée en 1888, ont donné du fait constaté par MIRALLIÉ, une explication très ingénieuse. Ils supposent que la cellule pancréatique, devenue cancéreuse, conserve ses propriétés physiologiques ; le développement graduel du néoplasme et ses noyaux secondaires équivalent donc à une véritable régénération de l'organe.

FRERICHS, dans un cancer de la tête, trouve 100 grammes de sucre. Cette glycosurie disparaît ensuite. PARISOT note la même chose. COLLIER constate une quantité considérable de sucre qui disparaît au bout de six semaines. MACAIGNE, pendant les sept premiers mois, observe du sucre ; pendant les 11 mois suivants, il n'en trouve pas. MIRALLIÉ trouve 58 grammes de sucre à l'entrée, puis 4 mois après le sucre disparaît, un mois avant la mort.

Pour les sept autres cas, on ne mentionne qu'une seule analyse.

BRET signale les glycosuries quatre mois avant la mort, TISNÉ six mois, TEISSIER neuf mois, KAPPELER dix-sept mois.

On sait du reste que dans les diabètes, la période ultime est le plus souvent marquée par une diminution et même une cessation du sucre. C'est ainsi que dans le cours d'un diabète pigmentaire, observé par nous cette année, le sucre, de 800 grammes par jour, est tombé à 40 grammes pendant les deux derniers mois.

Les cas de glycosurie liée au cancer de la tête, sont d'autant plus intéressants que presque jamais ils n'envahissent la glande entière. On ne peut donc pas parler ici de diabète par amputation complète de la glande. Cette glycosurie est dans ses caractères intermittente. Elle disparaît fréquemment comme nous l'avons vu, à la fin de la maladie.

À côté des néoplasmes, nous placerons les *infections pancréatiques*. D'après nous, ce groupe comprend la majorité des cas cliniques.

Expérimentalement, les pancréatites hémorragiques donnent rarement lieu à la glycosurie. Il en est de même en clinique, et pourtant, cette lésion est une de celles qui mettent le plus complètement la glande hors d'état. Il est des cas où la glande entière était constituée par un caillot rouge.

Après injection de toxine diphtérique, de papaïne surtout, nous avons obtenu une transformation à peu près totale. Nous n'avons pas eu de glycosurie, même transitoire.

L'évolution rapide des phénomènes ne peut être invoquée : car le diabète physiologique survient immédiatement. Mais dans nos cas, la faible portion de glande persistante suffisait, les autres organes n'étant pas encore altérés.

Dans nos reproductions de *pancréatites suppurées*, nous avons eu parfois des *traces* de sucre, aussitôt après l'opération, mais qui disparaissent peu après. L'irritation des filets nerveux ou le chloroforme suffisaient à les expliquer. Jamais nous n'avons eu de glycosurie persistante.

Pourtant, on en cite certains exemples cliniques (HARLEY, FRISON, CAPPARELLI, COUMNAILLE, NICOLAS), la glycosurie était observée, du reste, dans des cas à évolution lente.

La *pancréatite chronique, scléreuse*, nous a donné de meilleurs résultats : c'est du reste à elle et au cancer que se rapporte la ma-

jorité des cas publiés. Mais inversement un grand nombre de cas de sclérose du pancréas ne déterminent pas de glycosurie, fussent-ils même plus complets que les premiers. Nous citerons les faits de grosse sclérose de JOLLY, de LEVEN, que nous avons déjà relatés. Un nombre suffisant de cellules glandulaires persistait du reste dans ces cas.

A côté des lésions de sclérose, nous citerons les cas de transformation graisseuse sans sclérose (FRERICHS, CANTANI, FRIEDREICH, ROKITANSKY, HARMAK, SYLVER, LEROUX, GUELLIOT, NOTTA, LANCEREAUX, BAUMEL, HOPPE-SEYLER, notre cas, n° 140).

Parmi les altérations pancréatiques d'origine infectieuse, nous citerons les cas de diabète consécutifs aux maladies aiguës (rougeole, oreillons), surtout intestinales (dysenterie, choléra, fièvre typhoïde).

C'est ainsi que nous avons relevé, en 1894, l'observation d'un diabétique soigné dans le service de M. Gilbert à l'hôpital Broussais, et dont le diabète remontait nettement à une attaque de choléra. L'autopsie manqua, du reste, pour contrôler les lésions du pancréas en ce cas.

La plupart des infections, causes de diabète, sont des *infections ascendantes*. Généralement, elles s'installent insidieusement et leur début passe inaperçu. La preuve de l'origine infectieuse ascendante est, du reste, difficile à faire, toute recherche bactériologique après la mort étant récusable.

Pourtant, nous admettons, comme cas d'infection ascendante, toutes les scléroses calculeuses, le calcul étant la preuve même d'une infection ancienne.

. Or les cas de sclérose calculeuse sont, avec ceux de néoplasme, les plus fréquemment observés au cours du diabète. LANCEREAUX et LAPIERRE en ont cité maints cas. BAUMEL en a publié deux. GILLE-BRECHEMIN, de FLEURY, THIROLOIX etc. en ont signalé d'autres.

Nous renvoyons ici à nos essais d'infection ascendante, à l'étude des causes qui la favorisent, à la production de sclérose par leur intermédiaire.

Deux autres ordres d'infections pancréatiques, très spéciales res-

tent à considérer : la syphilis et la tuberculose. L'attention a jusqu'à présent, été peu concentrée sur elles. Nous pensons pourtant qu'un certain nombre de cas leur seraient attribuables.

Pour la *syphilis*, plusieurs observations existent de scléroses très avancées du pancréas, d'origine spécifique.

D'après OEDMONSSON, KLEBS, BIRCH-HIRSCHFELD, FRIEDREICH, les lésions pancréatiques seraient des manifestations fréquentes de la syphilis héréditaire.

Chez l'adulte, à côté de la forme gommeuse décrite par ROSTAN, ROKITANSKY, LANCEREAUX, on a signalé la forme scléreuse : un malade de DRODZA (cité par ARNOZAN), présentait une tumeur, dure, blanc nacré, occupant presque tout le pancréas, avec des noyaux caséeux, comprimant la veine splénique et la veine porte, ayant déterminé de l'ascite, le gonflement de la rate etc. Il y avait, en outre, une cicatrice d'ulcère stomacal, de la néphrite chronique et une petite gomme à la surface du lobe droit du foie.

La *tuberculose du pancréas* est, nous l'avons vu, rare sous la forme de granulations ou de tubercules. Nous l'avons reproduite expérimentalement avec des doses massives de cultures virulentes. Mais nous avons obtenu le plus souvent de la sclérose avec ou sans diabète. Nous avons obtenu, avec la tuberculine, une sclérose atrophique totale. Le diabète a été évité, dans ce cas, grâce à la régénération d'une partie de la glande. Chez un certain nombre de tuberculeux d'autre part, nous avons relevé des exemples de sclérose plus ou moins avancée.

Pour ce qui est de la glycosurie, plusieurs de nos chiens en ont présenté ; certains n'éliminaient qu'une faible quantité de sucre. D'autres en éliminaient bien davantage (69 gr. par litre, exp. n° 66).

La glycosurie, chez les tuberculeux, est assez fréquente ; malheureusement, l'examen du pancréas n'est pas toujours assez méthodiquement fait.

Un malade de M. GILBERT présentait, par exemple, outre sa tuberculose pulmonaire, une cirrhose du foie probablement tuberculeuse et de la glycosurie. Son pancréas, comme son foie, devait être altéré.
ment, l'autopsie manque encore.

Nous citerons aussi l'exemple suivant :

Malade entré à l'Hôtel-Dieu, salle St-Denis, le 18 novembre. Père mort dans une maison de santé, buvant beaucoup, non tousseur. Mère morte à 22 ans de tuberculose, frère de père, de 17 ans, idiot. Marié à une femme bien portante, un enfant bien portant de 8 mois.

Le malade a eu les convulsions : depuis, il louche de l'œil gauche : bien portant jusqu'au régiment. Il contracte alors, en Afrique, la fièvre typhoïde, est soigné 75 jours à l'hôpital de Blidah. Pendant sa convalescence (1894) grosse hémoptysie (1/2 litre au moins). Depuis, le malade crache, tousse. Il a encore eu une légère hémoptysie à l'hôpital Tenon, il y a 8 mois.

En juin 1896, il vient à Paris, boit beaucoup (absinthe), éprouve de violentes émotions morales. A la fin de septembre, il a toujours soif, il mange et urine beaucoup. Il perd rapidement ses forces. A l'hôpital Tenon, on le soigne pour une bronchite. Il était déjà très maigre. Au bout de 5 semaines, à Vincennes, on s'aperçoit qu'il a du sucre dans l'urine (10 à 12 litres d'urine, 85 gr. par litre). Le régime du pain d'armes a fait baisser son sucre à 17 gr. par litre (4 litres par jour). Le taux remonte très vite après cessation.

Etat actuel. — Le malade est amaigri. Il urine de 9 à 12 litres par jour avec 634, puis 621 grammes de sucre total. Il présente une grande voracité, est d'une grande maigreur. Démangeaisons. Perte de réflexe rotulien, impuissance, etc. Presque tout le poumon gauche est infiltré. Un noyau considérable existe en particulier à la base gauche. Le malade crache beaucoup : crachats riches en bacilles de Koch.

Le 8 février, état du malade stationnaire : sous l'influence des extraits hépatiques, le sucre est tombé progressivement à 552 grammes (17 décembre), à 424 grammes (28 janvier), à 305 grammes (6 février), à 230 grammes (9 février).

Cette observation serait très concluante si l'on avait pu constater, comme il est probable, que ce type de diabète maigre chez un homme jeune, coïncidait avec des lésions pancréatiques.

Quant à la fièvre typhoïde, elle nous paraît négligeable dans l'évolution de ce diabète, l'ayant précédé de 2 ans. Nous pensons donc pouvoir attribuer ce diabète probablement pancréatique à la tuberculose.

Il est possible que des exemples analogues soient loin d'être rares. Les rapports de la tuberculose et du diabète sont extrêmement fréquents. Mais il est bien difficile de trouver dans les observations, l'ordre des lésions. Le plus souvent, il semble que le diabète ait occasionné la tuberculose. Parfois, peut-être, est-ce l'inverse, et le diabète n'est-il, comme dans notre cas, que la conséquence d'une tuberculose pancréatique.

A côté des diabètes infectieux, nous devons faire une place aux *diabètes pancréatiques toxiques*.

Nous avons vu que la papaine, envisagée comme type de ferment, se rapprochait beaucoup des ferments pancréatiques, pouvait déterminer des scléroses. La trypsine injectée dans le canal vient également au bout de 9 jours de nous donner une belle sclérose du pancréas. L'extrémité du lobe vertical était seule épargnée. Peut-être une viciation de la sécrétion pancréatique produit-elle une altération glandulaire, cause de diabète.

Avec les substances toxiques (alcool, alcool naphtolé), on reproduit également, généralement des scléroses, parfois des diabètes.

Nous avons étudié le pancréas d'un malade éthylique, mort d'ictère grave ; son pancréas était très malade (lésions cellulaires et début de cirrhose) (n° 128). De même du pancréas d'un buveur ayant une cirrhose hépatique et un pancréas modérément scléreux.

S'ils étaient mieux connus, la plupart des produits anormaux des digestions devraient être étudiés expérimentalement. Peut-être certaines scléroses du pancréas, comme certaines formes de cirrhoses hépatiques leur sont-elles attribuables.

En résumé, le rôle du pancréas dans le diabète *expérimental*, est bien étudié, certain, multiple. Le pancréas agit sur le foie par une action réflexe, un peu banale. Il agit spécifiquement, d'une part, sur les centres bulbo-médullaires hépatiques et, d'autre part, directement sur le foie, directement enfin sur l'ensemble de la nutrition (glycolyse).

Cliniquement, les faits observés ne concordent pas avec les faits expérimentaux. A côté de cas où le pancréas presque entier est altéré (et dans ce cas, la minime portion de glande intacte suffit à expliquer physiologiquement l'absence de sucre) on a de nombreux cas où l'altération pancréatique est partielle, où plus de la moitié de la glande est intacte, et où pourtant on observe un diabète clinique très marqué.

La non-proportionnalité clinique entre l'intensité du diabète et l'altération de la glande a été constatée par les cliniciens (Thirolaix) : elle a été négligée par les physiologistes. Elle peut s'expliquer, soit par une action nerveuse réflexe (Thirolaix), théorie possible, mais peu probable depuis l'expérience de la greffe (Mehring et Minkowski),

soit par un mécanisme plus compliqué, dans lequel l'altération du foie et de la nutrition générale joueraient également leur rôle, dans lequel l'organisme aurait d'autant plus besoin de sécrétion pancréatique que ses organes seraient plus disposés à produire ou, au contraire, à épargner le sucre. Un dixième de pancréas persistant suffit à l'animal et, probablement, à l'homme normal. Une quantité beaucoup plus grande serait nécessaire à l'homme déjà malade. Il y aurait en somme, à côté des formes pancréatiques pures, exceptionnelles chez l'homme, une série de formes intermédiaires à elles et au diabète gras ; dans cette série, les altérations pancréatiques sont de plus en plus réduites, celles multiples, encore bien mal connues, du diabète gras étant de plus en plus accentuées. On en arrive ainsi progressivement aux cas de diabète où l'altération du pancréas est complètement nulle.

Les causes de diabète par altérations du pancréas sont celles déjà connues de ces altérations :

En première ligne, les lésions *infectieuses*, diabètes succédant directement aux infections générales ; diabètes, surtout, liés à une pancréatite chronique ascendante. De cette espèce, relèvent tous les diabètes calculeux. Enfin diabètes tuberculeux, syphilitiques, ayant une individualité propre.

En deuxième ligne, on peut faire une place d'attente aux scléroses ou stéatoses *toxiques*, encore bien mal précisées.

Nous insistons surtout sur la fréquence de la forme infectieuse ascendante, et nous attirons tout spécialement l'attention des cliniciens sur le diabète par sclérose pancréatique tuberculeuse et syphilitique. Les observations cliniques seules permettront de trancher une question qui, expérimentalement, nous paraît résolue.

CONCLUSIONS

PREMIÈRE PARTIE. — Etude analytique des infections et intoxications pancréatiques.

CHAPITRE PREMIER. — 1^o *Infection coli-bacillaire*. — L'infection coli-bacillaire expérimentale reproduit la plupart des lésions du pancréas, suivant le lieu de l'injection et la virulence de la culture.

L'injection dans le parenchyme glandulaire est plus grave que l'injection dans le canal : l'injection dans le canal plus que celle dans le duodénum. Car on supprime alors successivement plusieurs des défenses naturelles de la glande.

Avec des cultures virulentes ou des doses massives, on reproduit en quelques heures la *pancréatite hémorrhagique*. Les infections moins virulentes reproduisent en quelques jours la *pancréatite suppurée*. Les infections moins virulentes encore reproduisent la sclérose du pancréas, évoluant en quelques semaines.

2^o *Infections ascendantes*. — A côté des infections coli-bacillaires, nous étudierons les infections ascendantes : tout affaiblissement des défenses glandulaires de cause mécanique (fil dans le canal, ligature), chimique (papaïne, phosphore, tuberculine), infectieuse (tuberculose) détermine une infection ascendante, parfois même une pancréatite ascendante suppurée, généralement à coli-bacille.

Toute cause d'exaltation de virulence des microbes duodénaux (irritation du duodénum par l'huile de croton, suppression brusque de la sécrétion biliaire, introduction de microbes virulents dans le duodénum etc.) détermine également des pancréatites ascendantes rarement hémorrhagiques, parfois suppurées, parfois scléreuses.

CHAPITRE II. — *Infection tuberculeuse*. — Nous avons pris pour type d'infection chronique spécifique l'infection tuberculeuse. Une injection massive de culture tuberculeuse virulente peut déterminer des abcès tuberculeux. Généralement toute infection tuberculeuse même considérable, ne détermine que la sclérose non spécifique de l'organe.

Cliniquement, à côté de cas rares d'abcès tuberculeux et de vrais tubercules, on observe beaucoup plus souvent chez les tuberculeux une induration scléreuse de la glande.

La sclérose est donc la réaction habituelle de la glande au bacille de Koch et à ses produits.

Les bacilles de Koch disparaissent rapidement ou perdent rapidement toute virulence.

CHAPITRE III. — *Intoxications*. — A. — *Intoxications par toxines microbiennes*.

α) *Tuberculine* : la tuberculine à dose suffisante (1 cent. cube) produit par injection dans la glande, une *sclérose atrophique considérable*. A faibles doses, elle produit une irritation glandulaire proliférative et une tendance à la sclérose.

De même, par injection sous-cutanée (celle-ci correspond à une très minime injection glandulaire).

β) *Toxine diphtérique* : la toxine diphtérique, prise pour type, comme étant la mieux étudiée des toxines, détermine, par injection intraglandulaire, des *pancréatites hémorragiques* considérables, avec mort par hémorragie péritonéale.

En injection sous-cutanée, elle produit des irritations prolifératives glandulaires, avec début de sclérose.

B. — *Intoxications par diastases* :

L'injection massive de *papaïne*, ferment pris pour type comme se rapprochant de la trypsine, reproduit une *pancréatite hémorragique* considérable avec inondation péritonéale.

L'injection modérée détermine une *sclérose extrêmement rapide de l'organe*.

L'injection de trypsine détermine également une sclérose rapide.

C. — *Intoxications par poisons organiques et minéraux.*

L'intoxication par l'*alcool naphtolé* a déterminé une sclérose péri-lobulaire, avec production de diabète.

L'intoxication aiguë par le *phosphore* a déterminé (en même temps qu'une stéatose du foie) une irritation proliférative des canaux et des cellules.

L'intoxication chronique également, mais ces lésions sont alors moins accentuées.

La *morphine* a déterminé dans un de nos cas cliniques une pancréatite hémorragique.

DEUXIÈME PARTIE. — **Etude synthétique des pancréatites.**

CHAPITRE I. — *Pancréatite hémorragique.* — La pancréatite hémorragique représente l'inflammation la plus aiguë de la glande. On peut la reproduire généralement par toutes les irritations violentes de l'organe. Un traumatisme (coup de pied de cheval, etc.), une action chimique énergique (acides forts, papaïne, toxine diphtérique), une infection aiguë (coli-bacille) peuvent la déterminer.

Toute cause mettant la cellule pancréatique en état d'infériorité permet, d'une part, la digestion de la glande par sa sécrétion même, d'autre part l'infection ascendante ; ces trois facteurs réunis rendent compte des lésions, que l'on peut comparer à celles de l'ulcère rond, stomacal ou duodénal avec hématémèses.

Les lésions consistent en dégénérescence aiguë des cellules glandulaires, en éclatement des vaisseaux ; les hémorragies suivent les fentes interlobulaires et interacineuses ; considérables, elles bombent sous l'enveloppe péritonéale, ou la dépassent et s'enkystent alors dans l'arrière-cavité des épiploons chez l'homme. Elles déterminent chez le chien une inondation complète du péritoine.

Cliniquement, on observe des formes aiguës, à rechute et chroniques avec présence d'une tumeur mate entre la sonorité de l'estomac et celle du côlon. Le diagnostic ne se fait guère que par ponction ou laparotomie exploratrice. Le traitement doit être chirurgical.

CHAPITRE II. — *Pancréatites aiguës non hémorrhagiques.* — Cette forme marque les diverses étapes moins aiguës, des inflammations pancréatiques. Elles s'observent au cours de maladies générales (fièvre typhoïde, rougeole, etc.). Des lésions de moins en moins accentuées, caractérisées surtout par une hyperleucocytose interlobulaire et interacinéuse, comprennent celles observées dans un grand nombre de maladies générales, ou par infection ascendante directe. On en arrive enfin aux formes frustes infectieuses, reproduites expérimentalement, et marquées uniquement par une mollesse ou une dureté spéciales de la glande.

CHAPITRE III. — *Pancréatites suppurées.* — Les pancréatites suppurées marquent une réaction de la glande aux infections aiguës. Elles peuvent aboutir à la guérison par sclérose consécutive, ou à la mort, si la défense ne l'emporte pas sur l'infection.

A côté d'infections sanguines virulentes (*forme pyohémique à petits abcès multiples*), ou moins virulentes (*forme à gros abcès peu nombreux* souvent communicants), on observe les infections ascendantes survenant sur une glande saine (*forme à abcès péri-canaliculaires*) ou sur une glande malade à canaux dilatés (*suppuration canaliculaire*).

On reproduit expérimentalement ces diverses formes cliniques. Le processus histologique est celui de toutes les suppurations glandulaires.

CHAPITRE IV. — *Pancréatites scléreuses.* — La sclérose du pancréas reconnaît des causes multiples.

1^o *Causes mécaniques* : l'oblitération des canaux détermine une sclérose, dont le mécanisme est complexe (rôle de la rétention des ferments pancréatiques agissant comme les injections de papaïne et de trypsine ; rôle de l'infection ascendante, généralement peu virulente). Exemples : oblitération par calculs, par cancer, etc.

2^o *Causes toxiques* : scléroses reproduites artificiellement par injection de tuberculine, de papaïne, de trypsine, d'alcool naphtolé, etc.

3^o *Causes infectieuses* : rôle des infections ascendantes à colibacille. Ce rôle paraît être considérable.

Rôle de la tuberculose ; la sclérose était la réaction habituelle de la glande au bacille de Koch.

Rôle de la syphilis.

Les *altérations histologiques* indiquent deux processus :

1^o *Sclérose d'emblée* par formation directe de fibres conjonctives (mécanisme inconnu) autour des cellules, des acini, des lobules, autour des canalicules et des vaisseaux.

2^o *Sclérose consécutive à une hyperleucocytose* : ce processus aigu se modifiant par disparition des leucocytes, apparition inverse des cellules conjonctives ; apparition contemporaine des fibres conjonctives. Enfin, disparition consécutive de la majorité des cellules conjonctives. Il ne reste plus alors que du tissu conjonctif, adulte à cellules conjonctives rares, avec dilatation, parfois considérable des canaux persistants. Les cellules glandulaires ont disparu par dégénérescence, surtout grasseuse. Plusieurs présentent des formes de prolifération incomplète (cellules géantes polynucléaires) ou des formes hydropiques.

La sclérose peut s'associer à une stéatose, parfois considérable, de la glande.

TROISIÈME PARTIE. — **Etat des fonctions physiologiques** **au cours des pancréatites.**

CHAPITRE I. — *Fonctions digestives.* — Le pancréas peut seul suffire à une digestion des aliments, complète comme nature, mais restreinte comme quantité.

Inversement, estomac, foie, intestin remplissent, vis-à-vis de lui, des fonctions vicariantes, qui, souvent, ne permettent pas de déceler les symptômes digestifs de l'insuffisance pancréatique. Les troubles pancréatiques sont marqués par la voracité, la dyspepsie pancréatique, l'amaigrissement très rapide. La digestion des graisses est marquée par la stéarrhée, et parfois par la lipurie. La moindre digestion des albuminoïdes par la présence dans les selles de matériaux mal élaborés (fibres musculaires, etc.).

CHAPITRE II. — *Fonctions glycémiques.* — *Expérimentalement,* l'extirpation totale du pancréas produit le diabète : une très faible parcelle de glande subsistante l'empêche.

Cliniquement l'altération complète du pancréas est tout à fait exceptionnelle. La plupart des diabètes, dits pancréatiques, présentent une plus ou moins grande partie de la glande intacte. Si le diabète se produit néanmoins, cela tient à la coexistence d'autres causes qui sont les causes du diabète gras et qui sont telles qu'elles exigent une beaucoup plus grande quantité de glande saine pour éviter la glycosurie. Tous les intermédiaires existent entre le diabète pancréatique et le diabète gras sans altération du pancréas.

Les causes pathogéniques du diabète pancréatique sont presque uniquement, avec le cancer (grande partie de glande respectée), les infections ascendantes (scléroses calculeuses) et probablement aussi la syphilis et surtout la tuberculose qui produisent également des scléroses pancréatiques souvent étendues.

Vu :

Le Président de la thèse,
CORNIL.

Vu :

Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot. — J. Thevenot, successeur, Saint-Dizier.
